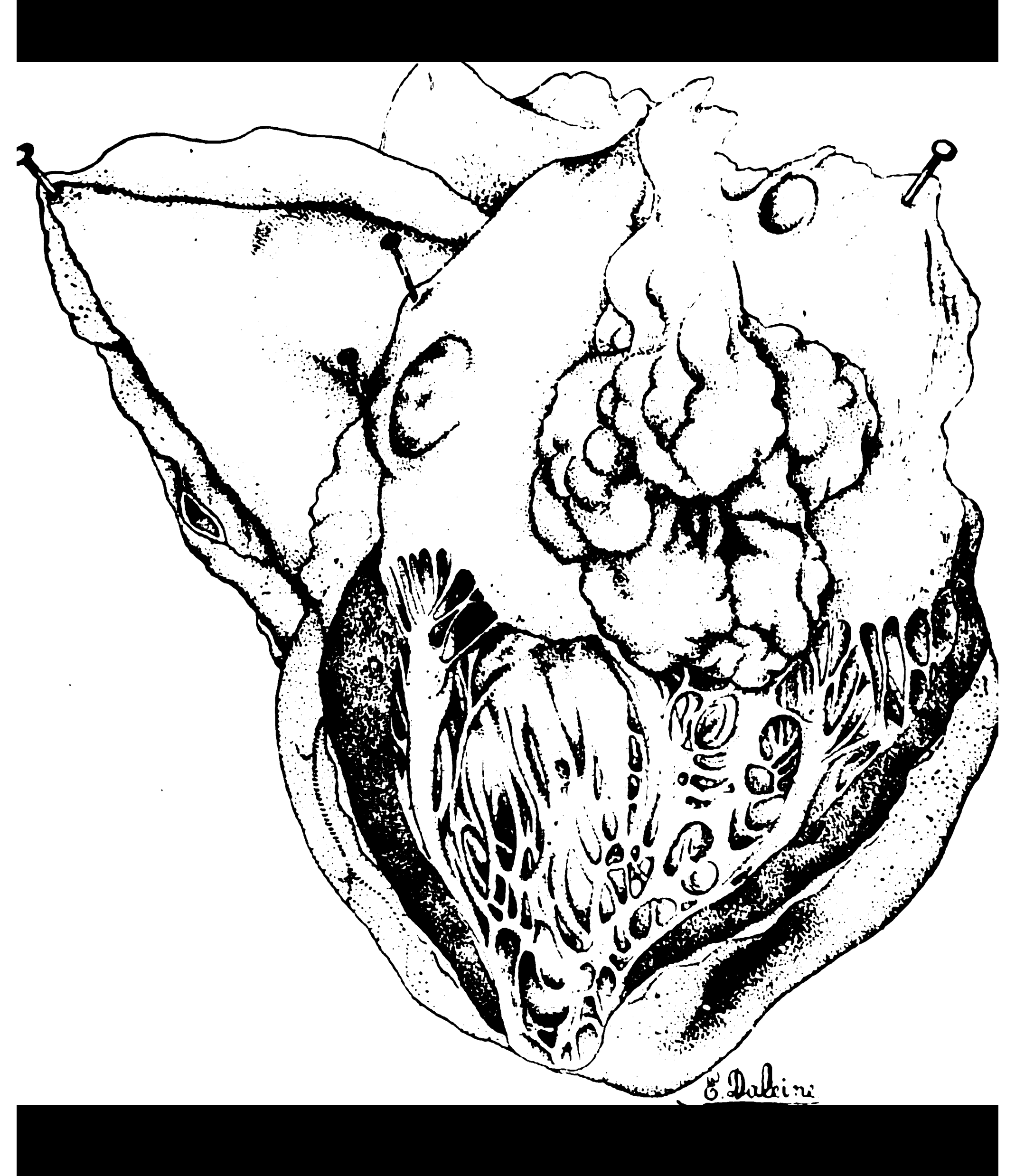
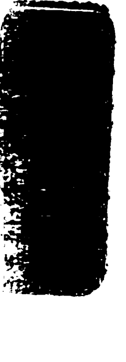


Archives de médecine expérimentale et d'anatomie ...





ARCHIVES

DE

MÉDECINE EXPÉRIMENTALE

ET

D'ANATOMIE PATHOLOGIQUE

PARIS

TYPOGRAPHIE CHAMEROT ET RENOUARD

19, RUE DES SAINTS-PÈRES, 19.

ARCHIVES

DE

MÉDECINE EXPÉRIMENTALE

ET

D'ANATOMIE PATHOLOGIQUE

PUBLIÉES

Sous la direction de M. CHARCOT

PAR MM.

GRANCHER, LÉPINE, STRAUS, JOFFROY

1re SÉRIE. — TOME CINQUIÈME. — 1893.

Contenant 10 planches en noir et en couleur
et 30 figures dans le texte.

PARIS

G. MASSON, ÉDITEUR

LIBRAIRE DE L'ACADÉMIE DE MÉDECINE

120, BOULEVARD SAINT-GERMAIN,

1893

ARCHIVES
DE
MÉDECINE EXPÉRIMENTALE
ET
D'ANATOMIE PATHOLOGIQUE

MÉMOIRES ORIGINAUX

I

DE L'ÉVOLUTION DE LA TUBERCULOSE PROVOQUÉE CHEZ LES LAPINS PAR LES BACILLES MORTS ET DE SON TRAITEMENT PAR LA TUBERCULINE

Par M. le Dr **J. KOSTENITSCH** de Saint-Pétersbourg.

(LABORATOIRE DE M. LE PROFESSEUR STRAUS)

La virulence des bacilles tuberculeux morts a été trouvée par Maffucci[1].

Il a constaté que les cultures tuberculeuses mortes par suite de vieillissement ou tuées par la stérilisation discontinue restent toxiques pour les cobayes et provoquent chez eux une cachexie mortelle.

1. Maffucci, *Ueber die Wirkung der reinen sterilen Culturen des Tuberkel-bacillus.* (*Centralbl. f. allg. Pathol.*, 1890, 15 déc.)

Koch[1] a vu que les bacilles tuberculeux morts introduits sous la peau des cobayes, déterminent chez eux l'apparition d'un abcès à l'endroit d'inoculation.

Prudden et Hodenpyl[2] ont lavé par l'eau distillée ou l'eau glycérinée les bacilles tuberculeux tués par la chaleur, et ils les introduisaient dans la circulation générale de lapins. Ces savants ont constaté que chez les lapins inoculés apparaissent des tubercules microscopiques dans les différents organes et surtout dans les poumons. Au centre de ces tubercules on constatait des bacilles dont le nombre diminuait à mesure que les animaux étaient sacrifiés dans un délai plus grand après l'inoculation. Le tubercule après la disparition des bacilles disparaissait lui-même. Les mêmes résultats ont été obtenus par Prudden[3] et Abel[4] après l'introduction des bacilles tuberculeux morts dans la trachée des lapins.

Straus et Gamaleïa[5] ont montré que dans les parties liquides des cultures tuberculeuses ne se trouve aucun poison qui pourrait expliquer les symptômes ou les lésions de la tuberculose. Ils introduisaient dans la circulation générale des lapins de 1 à 10 cc. du bouillon privé des bacilles par la filtration et répétaient cette injection plusieurs fois tous les 5 ou 6 jours. Après chaque injection l'animal maigrissait légèrement, mais il se rétablissait bientôt et restait bien portant. Quand on le sacrifiait, il ne présentait aucune lésion à l'autopsie.

Mais, si on injectait dans le sang des lapins un demi-cc. et davantage d'une suspension épaisse dans l'eau de bacilles tués à l'autoclave à 115°, les animaux succombaient dans trois ou quatre semaines très amaigris, ayant parfois perdu plus de la moitié de leur poids et présentant dans les poumons de nombreuses granulations où l'étude microscopique révélait

1. Koch, *Fortsetz. der Mittheilungen über ein Heilmittel gegen Tuberculose.* (*Deutsche med. Wochens*, 1891, 15 janv.)

2. Prudden et Hodenpyl, *Studies on the action of dead Bacteria in the living body.* (*New-York med. Journ.*, 6 et 20 juin 1891.)

3. Prudden, *A study of experimental pneumonitis in the rabbit.* (*New-York med. Journ.*, 5 déc. 1891.)

4. Abel, *Deut. med. Wochensch.*, 1892, n° 22.

5. Straus et Gamaleia, *Contribution à l'étude du poison tuberculeux.* (*Arch. de méd. expérim.*, 1er novembre 1891, n° 6.)

la présence de leucocytes et de cellules épithélioïdes. Avec elles se trouvaient les bacilles tuberculeux qui se coloraient parfaitement par la méthode d'Ehrlich ; les cellules géantes étaient absentes. Des résultats analogues ont été obtenus sur les cobayes et les chiens par l'introduction de bacilles tuberculeux morts dans leur sang. Par l'introduction intrapéritonéale des bacilles tués chez les cobayes, les lapins et les chiens on déterminait aussi l'apparition des tubercules ; mais elle était plus tardive et restait limitée au péritoine.

L'injection sous-cutanée chez les cobayes de bacilles tués avait pour effet la formation d'un abcès qui s'ouvrait en dehors, mais n'avait qu'une faible tendance à se fermer.

Ces savants arrivent aux résultats suivants :

1° Les bacilles tuberculeux morts introduits dans l'économie animale, y persistent très longtemps, conservant leur aspect et leur faculté spécifique de coloration. 2° Ces bacilles étant morts gardent une grande partie de l'action pathogène des bacilles vivants. Ils provoquent notamment la formation de tubercules, la caséification, l'amaigrissement progressif des animaux, la cachexie et la mort. 3° Les bacilles morts provoquent les lésions tuberculeuses uniquement à l'endroit de leur introduction et ces lésions ne se généralisent pas comme il arrive avec les bacilles vivants. 4° Les poisons tuberculeux sont intimement liés aux corps mêmes de bacilles.

Ces recherches si importantes et intéressantes démontrent que pour lutter contre l'infection tuberculeuse il faut avoir un moyen qui puisse non seulement tuer les bacilles mais encore neutraliser en même temps les substances qui se trouvent dans leurs cadavres.

On pourrait croire que dans la tuberculine de Koch nous possédons un pareil moyen. Mais les expérimentateurs ne peuvent jusqu'à présent arriver à des résultats concordants en ce qui concerne l'influence de cette substance sur la tuberculose provoquée chez les animaux par les bacilles vivants. D'une part, on croit que la tuberculine est un moyen certain contre cette tuberculose, d'autre part on affirme qu'elle n'a pas d'action favorable chez les animaux.

Ainsi, par exemple, Dönitz[1] en injectant les produits tuberculeux dans la chambre antérieure du lapin a observé que les phénomènes inflammatoires s'établissaient dans l'œil vers la fin de la 3e semaine et que vers la fin de la 4e semaine apparaissait le pannus; plus tard les masses tuberculeuses trouvaient leur issue en dehors et l'œil se ramollissait. Mais, dès que l'auteur mettait les lapins infectés sous l'influence de la tuberculine, une réaction plus forte locale et générale avait lieu; le pannus se développait très vite. Avec le traitement ultérieur l'inflammation de l'œil se modérait, la cornée devenait plus transparente, les tubercules de l'iris diminuaient de volume et disparaissaient. Dönitz est arrivé aux résultats suivants: 1° La tuberculine est un moyen de guérison sûr et certain contre la tuberculose provoquée dans l'œil du lapin. 2° La tuberculine fait apparaître son influence alors seulement qu'on trouve déjà dans l'œil des tubercules microscopiques (?). 3° Le premier effet de la tuberculine est une forte inflammation transitoire de l'œil. 4° Plus tard, sous l'influence de la tuberculine l'inflammation de l'œil se guérit. 5° Si avant le début du traitement l'œil ne présentait pas des lésions graves, on peut conserver la vue; dans le cas contraire l'œil s'atrophie. 6° La tuberculine doit être employée à doses croissantes, afin de provoquer toujours une réaction notable. La meilleure dose initiale de la tuberculine est, d'après Dönitz, 0gr,003; puis on répète tous les trois jours l'injection en augmentant la dose : 0gr,005; 0gr,007; 0gr,01; 0gr,015; 0gr,02; 0gr,03; 0gr,04; etc. Mais l'auteur n'indique ni la dose maxima, ni la durée du traitement.

Klebs[2] a trouvé que la tuberculose intra-péritonéale et intraoculaire déjà très manifeste est ralentie sous l'influence de la tuberculine; les bacilles se multiplient moins activement et les éléments du tissu tuberculeux retournent à l'aspect de cellules normales. La même influence favorable sur le développement du processus tuberculeux était observée pour la tuberculine

1. Dönitz, *Ueber die Wirkung des Tuberculins auf die experimentelle Augentuberculose des Kaninchens.* (*Deuts. med. Wochen.*, 1891, n° 47.)

2. Klebs, *Ueber die Wirkung des Koch'schen Mittels auf die Tuberculose der Thiere.* (*Verhandl. des Congres. f. in Medicin*, 1891.)

purifiée de Klebs[1] ou la « tuberculocidine ». Sous son influence, la tuberculose subissait une métamorphose régressive et ne pouvait plus être décelée qu'au moyen du microscope.

Le travail très complet de Pfuhl[2] mérite une attention particulière.

Dans ses expériences sur le traitement des cobayes tuberculeux Pfuhl n'a pas eu des résultats aussi brillants que Dönitz et Klebs, mais il conclut néanmoins que la tuberculine a une action favorable sur la tuberculose. Pfuhl inoculait les cobayes sous la peau du ventre par de petites parcelles de culture tuberculeuse. Il se formait à l'endroit de l'inoculation un abcès qui s'ouvrait et donnait issue à un pus caséeux. L'ulcère provenant de l'ouverture de l'abcès ne guérissait jamais sans traitement et persistait jusqu'à la mort de l'animal. Simultanément avec l'ouverture de l'abcès les glandes abdominales s'enflaient, la fièvre se déclarait, les animaux maigrissaient et la mort arrivait, en moyenne, au bout de neuf semaines après l'infection. L'autopsie démontrait que l'endroit infecté ne s'était pas cicatrisé, les poumons étaient attaqués légèrement, mais le foie et la rate avaient subi des lésions tuberculeuses très prononcées. Quant aux animaux qui avaient reçu une ou plusieurs grandes doses de tuberculine, ils survivaient de plusieurs semaines à ceux qui n'avaient pas subi de traitement. Traités par de petites doses de tuberculine, les animaux ne vivaient pas plus longtemps que les animaux qui servaient de contrôle, mais aussi ils ne mouraient pas avant ces derniers.

Les doses de tuberculine de $0^{gr},001$ données tous les deux jours sont inutiles, mais employées tous les jours elles ralentissent le développement de la tuberculose. A l'autopsie des animaux traités par de telles doses, l'auteur a observé que le processus tuberculeux dans les poumons était plus prononcé que chez les animaux de contrôle, mais l'endroit d'infection était cicatrisé et le développement de la tuberculose dans le

1. Klebs, *Die Behandlung der Tuberculose mit Tuberculocidin.* (*Deut. med. Wochens.*, 1891, n° 45.
2. Pfuhl, *Beitrag zur Behandlung tuberculöser Meerschweinchen mit Tuberculinum Kochii.* (*Zeitschr. f. Hygiene u. Infectionskrankh.*, 1891, B. II, H. 2.)]

foie et dans la rate était retardé. Chez l'un de ces cobayes qui a vécu 14 semaines on ne pouvait pas distinguer, macroscopiquement, de tubercule dans le foie, mais la rate cinq fois plus grande que la rate normale était littéralement criblée de tubercules (p. 250).

Pfuhl avait essayé de traiter les cobayes tuberculeux par de petites doses de tuberculine en combinaison avec différents autres médicaments: mais les résultats ne l'ont pas satisfait,quoique l'un des cobayes (n° 15, tabl. III), qui recevait depuis le jour de l'infection 0,0005, plus tard 0,001 cc. de tuberculine et 2 centimètres cubes d'huile d'olive, ait vécu pendant 21 semaines et demie; à l'autopsie on constata une tuberculose interne dans le poumon tandis que dans le foie et dans la rate son développement avait été en voie de régression. Un autre cobaye (n° 19), qui recevait journellement 0,001 cc. de tuberculine et 0,02 — 0,01 cc. de créosote vécut 17 semaines ; dans ce cas l'autopsie démontra que l'endroit de l'infection était cicatrisé, mais les organes étaient remplis de tubercules. Passant aux grandes doses de tuberculine, Pfuhl les administra à 7 cobayes, dont 3 succombèrent après 9 à 12 semaines après l'infection; 3 autres sont restés en vie jusqu'au moment de la publication du travail (11-16 semaines après l'infection, et l'endroit lésé s'était cicatrisé) et le 7e (n° 4, tabl. V), qui, 14 semaines après l'infection commença à recevoir 0,01; 1,0; 0,5 cc. de tuberculine vécut 19 semaines. A l'autopsie on constata que l'endroit lésé par l'infection était guéri, le foie était cirrhotique mais sans tubercules, la rate quelque peu augmentée, les poumons fortement atteints par la tuberculose.

En s'appuyant sur ces données, Pfuhl arrive aux conclusions suivantes: 1° Le traitement par de petites doses de tuberculine, seul ainsi que combiné avec d'autres médicaments, est inutile. 2° Au contraire les résultats sont très favorables si, en employant la tuberculine, on augmente graduellement les doses et que l'on continue le traitement avec de grandes doses. 3° Une métamorphose régressive ne survient qu'au moment où la tuberculine provoque une réaction locale. Plus loin l'auteur ajoute que cette réaction ne doit pas être vio-

lente puisque alors elle peut, d'après Koch, provoquer un trouble dans les organes indispensables à la vie de l'animal et par conséquent occasionner la mort.

Pfuhl termine son travail en disant que les « conclusions ci-dessus mentionnées ont aussi de l'importance pour le traitement des hommes atteints par la tuberculose ».

Sattler [1] introduisit dans la chambre antérieure de 2 lapins une parcelle de tissu de lupus. La tuberculose se développa dans l'œil très lentement. Quand l'affection locale devint manifeste, tous les deux lapins reçurent une injection de tuberculine de $0^{gr},5$ à $0^{gr},2$ et les deux animaux succombèrent rapidement avec des convulsions; l'auteur attribue cette issue aux grandes doses de tuberculine. A l'autopsie de ses animaux on constata la présence de tubercules dans le foie et dans la rate et l'examen microscopique montra leur présence dans l'iris et le corps cilié. Le 3e lapin avait été infecté de la même manière et quand la présence des tubercules se manifesta à l'endroit de la plaie cornéale et dans l'iris, le lapin fut soumis au traitement par la tuberculine de $0^{gr},01$ à $1^{gr},5$ ce qui occasionna un développement régressif du processus tuberculeux. Sur l'œil droit de ce lapin l'auteur enleva, avec une parcelle de l'iris, un petit nodule jaunâtre et le transporta dans la chambre antérieure d'un lapin bien portant. La tuberculose se développa dans l'iris de ce dernier et affecta une marche régressive sans l'intervention d'aucun traitement.

Voilà tous les défenseurs, autant que je sache, de l'action bienfaisante de la tuberculine sur la tuberculose expérimentalement provoquée chez les animaux. Maintenant je citerai aussi brièvement que possible des données expérimentales qui paraissent contraires à cet action.

Baumgarten[2] injecta dans la chambre antérieure de lapins des bacilles tuberculeux virulents et des bacilles tuberculeux affaiblis et commença à les traiter par la tuberculine. Dans le premier cas l'auteur remarqua que l'évolution du

1. Sattler, *Ueber die Wirkung des Tuberculins auf die experim. Iristuberculose beim Kaninchen.* (*Deuts. med. Wochenschr.*, 1892, nos 1 et 2.)
2. Baumgarten, *Berlin klin. Wochenschr.*, 1891, no 19.

processus tuberculeux était assez rapide, dans le second cas l'œil malade du lapin guérit de lui-même et l'animal de contrôle révéla aussi les indices d'une métamorphose régressive spontanée du processus. Plus tard Baumgarten[1] s'est exprimé dans le même sens défavorable sur l'action de la tuberculine.

Alexander[2] employa la tuberculine pour le traitement des yeux de 3 lapins et ne remarqua ni réaction ni amélioration dans la marche du processus tuberculeux. L'examen microscopique de ces trois cas fait par Wagenmann a révélé les modifications qu'on observe ordinairement pendant la tuberculose.

Popoff[3] a montré que les lapins qu'il avait soumis à des injections répétées de tuberculine n'ont pas gagné l'immunité et que l'état des lapins tuberculeux traités par la tuberculine ne présentait pas d'amélioration; chez eux le processus tuberculeux évoluait tout à fait de la même manière que chez les lapins non traités.

Weiss[4] dit qu'en administrant la tuberculine à un lapin dont l'iris était atteint de tuberculose, il n'a pas remarqué d'amélioration dans la marche du processus tuberculeux.

E. Gasparini et F. Mercanti[5] infectèrent les deux yeux chez 25 lapins, et quand la tuberculose se manifesta clairement dans l'iris, les auteurs commencèrent à traiter les lapins par la tuberculine; mais ils ne purent constater aucune différence entre le cours de la maladie des lapins traités et des lapins laissés pour le contrôle.

Czaplewski et Roloff[6] traitèrent la tuberculose expérimentalement provoquée chez les lapins et les cobayes, d'après la méthode de Dönitz et de Pfuhl, mais ne remarquèrent pas que ce remède exerçât une action favorable sur le cours du processus tuberculeux chez les animaux infectés.

1. Baumgarten, *Internationale Festschrift für Virchow*, 1891, Bd III.
2. Alexander, *Ueber die Wirkung d. Tuberculins auf die Impftuberculose d. Kaninchenauges.* (*Centralbl. f. prakt. Augenheilk.*, 1891, Juni-Juli.)
3. Popoff, *Berl. klin Wochenschr.*, 1891, n° 35.
4. Weiss, *Zur Pathogenese des Chalazion.* (*Klin. Monatsbl. f. Augenheilk.*, 1891, Juni.)
5. E. Gasparini et F. Mercanti, *Annali di Ottalmol., Anno XX*, 1891, p. 128.
6. Czaplewski et Roloff *g klin. Wochenschr.*, 1892, n° 29.

Enfin, tout récemment, Wissmann[1], étudiant l'influence des bacilles tuberculeux morts sur l'organisme des animaux, observa qu'ils provoquaient la formation d'un tubercule qui se distinguait du tubercule provoqué par les bacilles vivants seulement parce qu'il ne subissait pas, comme ces derniers, une métamorphose caséeuse, mais se transformait en tissu fibrineux. L'auteur traita avec la tuberculine 3 lapins infectés de bacilles morts et ne remarqua aucune modification, excepté un petit agrandissement de la rate.

A la suite des documents ci-dessus mentionnés on peut se poser les deux questions suivantes : 1° Pourquoi le processus tuberculeux, dans les expériences de Prudden, Hodenpyl et d'autres, provoqué par les bacilles morts, est-il sujet à une métamorphose régressive ? et 2° Comment se fait-il qu'en traitant la tuberculose avec la tuberculine de Koch, tous les expérimentateurs n'aient pas obtenu les mêmes résultats, les uns signalant des résultats favorables à la tuberculine, les autres n'apportant que des données négatives ? Si dans les expériences de Dönitz, Klebs, etc., la tuberculine contribuait à la guérison de la tuberculose, *a fortiori* doit-elle guérir cette maladie provoquée par des bacilles morts, puisque alors, comme Straus et Gamaleïa l'ont prouvé, le processus est simplement local et, selon l'endroit où les bacilles ont été introduits, les animaux succombent à la suite des mêmes symptômes que provoque l'injection des bacilles vivants.

Sur le conseil de M. le D[r] Gamaleïa, je procédai, au laboratoire de M. le professeur Straus, à des recherches concernant la solution de ces questions.

MÉTHODE D'EXPÉRIMENTATION

Une culture de tuberculose humaine dans du bouillon avait été soigneusement broyée dans un mortier de verre stérilisé et délayée dans du bouillon. Cette émulsion qui contenait une assez grande quantité de bacilles tuberculeux fut portée à

1. WISSMAN, *Wirkung todter Tuberkelbacillen und des Tuberculins auf den thierischen Organismus.* (*Archiv. von Virchow*, 1892, Bd 129, H. 1.)

l'autoclave où elle resta pendant une demi-heure à la température de 115°.

L'expérience a été faite sur 20 lapins. Après avoir retiré, après anesthésie de la cornée par la cocaïne, une petite quantité de liquide de la chambre antérieure des deux yeux de 19 lapins, on y introduisit de la susdite émulsion en quantité telle que l'iris pouvait à peine se distinguer; en outre, ces 19 lapins furent injectés par la même émulsion à la dose d'à peu près 2 cc. dans le poumon droit. Au 20e lapin, le plus vigoureux (poids 2 420 grammes), on introduisit la même quantité d'émulsion dans la veine de l'oreille.

Le lendemain, on put observer, chez presque tous les lapins, une hyperémie plus ou moins prononcée de la conjonctive bulbaire et des paupières, qui, dans certains cas, était œdémateuse; chez plusieurs lapins, la cornée faisait saillie en avant. Les cadavres des bacilles introduits dans la chambre antérieure avaient en partie disparu ; chez plusieurs lapins, on voyait distinctement la pupille, chez quelques-uns la périphérie de l'iris et, chez d'autres, de petites parcelles de culture bacillaire restée dans la région de la pupille en une quantité tout à fait médiocre.

Le même jour, les lapins furent divisés en deux lots, dont l'un, composé de 12 lapins, a été gardé pour l'étude de l'action des bacilles tuberculeux morts sur l'organisme des animaux et pour servir en même temps de contrôle pour les lapins soumis au traitement avec la tuberculose; l'autre groupe, composé de 8 animaux, fut encore une fois divisé en deux groupes de 4 chacun; cette subdivision a été motivée par l'état des yeux; ainsi chaque groupe contenait 2 lapins avec une hyperémie de la conjonctive bulbaire fortement prononcée et 2 autres avec une hyperémie plus faible; dans chacun de ces deux groupes, il y avait 1 lapin chez lequel on observait une quantité tout à fait insignifiante de bacilles dans la région de la pupille. En général, l'état des yeux de ces lapins était meilleur que celui des 12 animaux laissés pour le contrôle.

Le 1er groupe commença dès le 2e jour à recevoir la tuberculine d'après Pfuhl, à la dose de 0,01 ; 1,0; 0,5 tous les deux jours, dose qui a donné à ce savant les meilleurs résultats

(page 252, table V, cobaye n° 4, qui a vécu 19 semaines).

Le 2e groupe fut soumis au traitement par la tuberculine, d'après Dönitz, par des doses que nous avons citées plus haut. La dose maxima (qu'il n'indique pas) était chez nous : 0,1.

Pour reconnaître si les grandes doses de tuberculine n'étaient pas nuisibles aux lapins du 1er groupe, j'en introduisis la même quantité et dans le même ordre à 1 lapin tout à fait bien portant (le 21e)[1].

En outre, j'injectais, tous les deux jours, sous la peau de l'un des 12 lapins de contrôle un demi-cc. de glycérine mêlée avec la même quantité d'une solution à 1/2 p. 100 d'acide phénique, dans le but de me convaincre, que la glycérine qui se trouvait dans la tuberculine n'avait pas d'influence quelconque sur les animaux soumis au traitement par la tuberculine.

ACTION DES BACILLES TUBERCULEUX MORTS

L'hyperémie déjà mentionnée de la conjonctive bulbaire et des paupières, et quelquefois une certaine tuméfaction de la conjonctive, augmentèrent chez presque tous les 12 lapins, pendant les premiers jours après l'infection, et commencèrent à diminuer entre le 6e et le 12e jour. Quelques lapins avaient les yeux tout à fait libres d'inflammation, chez les autres elle n'était que très faiblement exprimée.

En même temps, chez quelques lapins, les cadavres des bacilles avaient pour la plupart disparu de la chambre antérieure ou bien étaient restés seulement dans la région de la pupille, la remplissant presque entièrement. D'abord, ils avaient l'aspect d'une masse friable, d'une certaine couleur blanchâtre; plus tard, cette masse devenait plus épaisse et prenait une teinte jaunâtre; chez plusieurs lapins, déjà bientôt après l'infection, la chambre antérieure était remplie de pus, la cornée saillante, et vers la fin de la seconde semaine,

1. Il est nécessaire de remarquer que c'était des cobayes que Pfuhl traitait par les doses indiquées. Pour les lapins, il faudrait les augmenter, ce que je ne fis pas, vu l'opinion du professeur Sattler, qui trouvait les doses de 0,5; 0,2 gr. de tuberculine trop grandes pour les lapins. (Voir son travail, p. 16.)

avec une hyperémie de la conjonctive faiblement prononcée, il se développa une kératite panneuse.

Les nodules se firent remarquer au commencement de la 4e semaine dans l'iris seulement chez l'un des 3 lapins, dont la chambre antérieure ne contenait pas de pus; chez le 2e, des nodules isolés apparurent sur l'iris, vers le 45e jour; le 3e n'avait sur cette membrane à la fin du 2e mois après l'inoculation que de petites taches blanchâtres. Chez les lapins, qui ont succombé avant le commencement de la 3e semaine, l'iris ne contenait pas de nodules. L'état général de plusieurs lapins avait visiblement empiré vers la fin de la 1re semaine, ils avaient maigri et s'étaient affaiblis; 2 d'entre eux ont succombé à la fin du 9e jour, ayant perdu 1/3 de leur poids primitif.

3 lapins sont morts le 12e et le 14e jour, après avoir perdu à peu près les 2/5 de leur poids primitif. Sur ces 5 lapins, la chambre antérieure était chez les uns remplie de pus, chez les autres, elle ne l'était pas. Mais dans ce dernier cas, l'iris se présentait, à l'examen microscopique, libre de nodules[1].

Le 6e lapin reçut 11 injections de tuberculine et succomba le 25e jour après l'infection, ayant perdu 1/4 de son poids primitif. La chambre antérieure est pure, sur l'iris des deux yeux on voit des nodules isolés.

Le 8e lapin qui reçut 15 injections de tuberculine succomba le 29e jour ayant perdu 2/5 de son poids primitif. La chambre antérieure des deux yeux est remplie de pus, la cornée saillante est couverte de pannus.

Le 9e lapin, le plus lourd du lot, et qui a été infecté par la

1. Chez deux de ces lapins morts le quatorzième jour, on distinguait nettement dans les poumons, à l'aide d'une loupe, des points d'un blanc jaunâtre, évidemment des nodules. Ayant en vue le deuxième résultat de Dönitz « que a tuberculine commence à produire son effet seulement quand on peut signaler microscopiquement la présence des nodules » (Voir plus haut ou son travail, page 1291), quoiqu'il reste incompréhensible, sur quoi l'auteur se basait en exprimant cette opinion, je séparai des 7 lapins 3, que je gardai pour le contrôle et les 4 autres reçurent dès ce même jour une injection de tuberculine d'après Dönitz. Mais comme les observations cliniques et l'examen anatomo-pathologique ne donnèrent rien qui parlât en faveur du traitement par la tuberculine, je ne séparerai pas, dans ma description ultérieure, ces lapins des lapins laissés pour le contrôle, et je me bornerai seulement à l'indication du nombre d'injections que chacun d'eux avait reçues.

circulation générale, subit 22 injections de tuberculine et succomba le 36e jour ayant perdu environ la moitié de son poids primitif. (Voir Straus et Gamaleïa, *l. c.* page 709.)

Le 9e lapin a reçu 14 injections de glycérine comme il a été dit plus haut et cette substance n'a pas exercé un effet visible; pendant les premiers dix jours, le lapin avait un peu augmenté de poids, mais au bout de la seconde semaine il commença à maigrir lentement et progressivement; jusqu'à sa mort, qui survint le 38e jour après l'infection, l'animal ne perdit qu'un peu plus de 1/4 de son poids primitif. La cornée des deux yeux était saillante et couverte de pannus, et la chambre antérieure remplie de pus.

Le 10e lapin, le dernier qui reçut 40 injections de tuberculine, ne perdit, depuis le jour de l'infection jusqu'à la fin du traitement, que 1/10 de son poids primitif. Six jours après la terminaison du traitement, le poids de ce lapin diminua un peu, il survint une gêne de la respiration qui s'entendait à distance; la cornée d'un œil était recouverte de pannus et la chambre antérieure remplie de pus; sur l'iris de l'autre œil il y avait un semis de points blancs jaunâtres et des nodules isolés.

Le 11e lapin augmenta un peu de son poids pendant les premiers jours après l'infection; mais à la fin de la 2e semaine il commença à maigrir, et au moment où j'écris, c'est-à-dire au bout de 64 jours, il avait perdu 1/5 de son poids primitif. La chambre antérieure des deux yeux était remplie de pus; la cornée couverte de pannus, saillante.

Le 12e lapin ne présentait pas, pendant les premiers jours qui suivirent l'infection, d'affection générale; vers la fin de la 2e semaine il augmenta même de poids (de 200 gr.) et au bout de 3 semaines il récupéra son poids normal. Vers la fin de la 4e semaine il maigrit et son poids fut un peu (70 gr.) au-dessous du poids primitif; plus tard il reprit de nouveau et surpassait de 210 grammes le poids primitif, et ce n'est qu'une semaine avant la terminaison de ce travail qu'il perdit 100 grammes de son poids primitif[1]. On ne voyait pas

1. La pesée des lapins se faisait tous les sept jours dans l'intervalle entre les deux repas.

dans l'iris de ce lapin des nodules, mais seulement de petites taches jaunâtres, et l'œil ne présentait aucune irritation.

Ainsi, 3 lapins sont restés vivants: les 2 témoins et 1 qui avait reçu 40 injections de tuberculine. Je reviendrai plus tard sur la description de ces animaux.

L'examen anatomo-pathologique des 9 lapins morts ne diffère presque pas du même examen fait sur les lapins ci-dessous décrits, soumis au traitement par la tuberculine d'après Pfuhl et Dönitz; donc je ne m'y arrêterai pas, et je passerai à l'exposé des expériences suivantes.

TRAITEMENT PAR LA TUBERCULINE D'APRÈS PFUHL

Le 2[e] jour après l'infection, le traitement fut appliqué aux 3 lapins auxquels on avait introduit les cadavres des bacilles, dans la chambre antérieure des deux yeux et dans le poumon droit; en outre on injecta les mêmes doses de tuberculine à un lapin tout à fait bien portant.

Les modifications observées dans les yeux des lapins infectés et soumis au traitement ne se distinguaient en rien de celles qui ont été observées chez les lapins de contrôle et exposées plus haut, avec la seule différence que chez le dernier lapin traité d'après Pfuhl, et qui était mort 23 jours après l'infection, on ne voyait pas, macroscopiquement, dans l'iris de nodules, mais seulement un semis jaunâtre qui les rappelait en quelque sorte. Chez les autres lapins qui ont succombé plus tôt, la chambre antérieure était, ou bien remplie de pus et la cornée couverte de pannus, ou bien elle était claire, mais l'iris était macroscopiquement libre de nodules. L'état général des animaux soumis au traitement ne se distinguait en rien de l'état des animaux de contrôle, morts bientôt après l'infection, mais la mort des premiers survint presque dans un ordre régulier, dépendant de leur poids, particularité qu'on ne pouvait pas constater par la mort des témoins.

Le 1[er] lapin succomba le 12[e] jour après l'infection, ayant perdu un peu plus de 2/5 de son poids primitif (1 760 gr.).

Le 2[e] est mort le 17[e] jour, avec la perte de presque 2/5 de son poids primitif (1 935 gr.).

Le 3ᵉ lapin mourut 18 jours après l'infection ayant perdu un peu moins des 2/5 du poids primitif (1 900 gr.).

Le 4ᵉ succomba le 23ᵉ jour après avoir perdu aussi un peu moins que 2/5 de son poids primitif (2 120 gr.).

Le 5ᵉ, celui qui était tout à fait bien portant, reçut des injections de tuberculine jusqu'au jour de la mort du dernier lapin infecté (le 4ᵉ) et pendant ce temps il perdit 360 grammes de son poids primitif (2 385 gr.). Presque toute cette perte de poids s'est faite pendant les 2 premières semaines après le commencement de l'injection de la tuberculine; pendant la 3ᵉ semaine le lapin parut s'être habitué à cette matière et ne diminua plus de poids. Le 23ᵉ jour après le commencement de l'expérience, les injections de tuberculine furent interrompues, et 10 ou 12 jours après, le lapin revint à son poids primitif.

Après l'injection de la tuberculine, aucune réaction locale dans les yeux des lapins infectés ne put être constatée. Une réaction générale se manifestait très faiblement, et cela principalement chez le lapin bien portant, chez lequel 3 ou 4 heures après l'injection la température montait de 38°,6 à 39°,8.

TRAITEMENT PAR LA TUBERCULINE D'APRÈS DŒNITZ

On injectait la tuberculine d'après cette méthode, comme il est dit plus haut, à 4 lapins, en commençant le 2ᵉ jour après l'infection. L'évolution du processus inflammatoire dans les yeux, l'époque de la manifestation des nodules et l'état général de ces animaux étaient presque les mêmes que chez les animaux de contrôle dont la description a été faite ci-dessus, avec la seule différence que chez deux lapins le gonflement de l'iris était très prononcé, ce qui n'avait pas lieu chez les animaux de contrôle.

Le 1ᵉʳ lapin mourut déjà au 5ᵉ jour après l'infection, ayant perdu un peu plus de 1/5 de son poids primitif. Les deux yeux étaient atteints par l'inflammation et la chambre antérieure en partie remplie de pus.

Le 2ᵉ lapin succomba le 13ᵉ jour après l'infection ayant perdu un peu plus de 1/3 du poids primitif. Deux jours avant

la mort l'iris des deux yeux était considérablement gonflé et couvert, par places, de petits points jaunâtres rappelant les nodules. Dans la région de la pupille on voyait de petits restes de culture bacillaire, qui avaient une couleur blanc jaunâtre.

3e lapin. Vers la fin de la 2e semaine qui suivit l'infection, l'iris des deux yeux avait commencé à se gonfler; à la fin de la 3e semaine ce gonflement était très fortement prononcé et des nodules isolés avaient apparu. Pendant le cours du traitement, de nouveaux nodules apparurent et les précédents augmentèrent lentement de volume; après 28 jours de traitement, presque tout l'iris des deux yeux en était couvert. Le poids de ce lapin présenta pendant les deux premières semaines une médiocre diminution (85 grammes). Dans le courant de la 3e semaine le lapin maigrit visiblement et perdit un peu plus de 1/5 de son poids primitif; vers la fin de la 4e semaine il avait tellement faibli que son traitement par la tuberculine fut interrompu; il succomba le 32e jour après l'infection, ayant perdu presque les deux cinquièmes de son poids primitif.

4e lapin. Le gonflement très insignifiant de l'iris avait tout à fait disparu deux semaines après l'infection; mais à l'endroit de la plaie perforée de la cornée, correspondant à l'introduction des bacilles morts dans la chambre antérieure, un pannus circonscrit se développa. Bientôt après l'infection, la chambre antérieure se trouva tout à fait libre de cadavres bacillaires qui s'accumulèrent exclusivement dans la région des deux pupilles en forme d'une masse friable de couleur blanchâtre. Plus tard cette masse devint plus compacte, prit une teinte jaunâtre et remplit tout à fait la pupille des deux yeux. Dans l'iris on constata un semis de petits points blanc jaunâtre, mais la formation de nodules n'a pas pu être macroscopiquement constatée. Bientôt après l'infection, ce lapin commença à gagner du poids et 35 jours après le commencement de l'expérience son poids primitif avait augmenté de 200 grammes. Vers la fin du traitement le lapin maigrit un peu, son poids primitif diminua de 210 grammes, après quoi il fut laissé tranquille, ayant reçu 52 injections de tuber-

culine. Après dix jours de repos le poids de cet animal était un peu (35 gr.) plus élevé que son poids primitif.

Pendant le traitement de ces lapins avec la tuberculine, on ne remarquait aucune réaction locale ; la réaction générale se manifestait par une élévation insignifiante de la température (0°,6-0°,9) et ne dépassait jamais 39°,8.

Vers la fin de l'expérience un seul lapin était resté en vie. Aussi reviendrai-je sur sa description plus tard.

EXAMEN ANATOMO-PATHOLOGIQUE

J'ai dit que l'examen anatomo-pathologique des lapins de contrôle et de ceux qui ont été soumis au traitement par la tuberculine n'a montré rien qui puisse être attribué à l'action de la tuberculine ; c'est pourquoi je me bornerai ici à la description générale des modifications constatées à l'autopsie des animaux ayant succombé.

L'autopsie des lapins de contrôle ainsi que de ceux qui traités par la tuberculine succombèrent dans l'espace des premiers 9 jours, a montré que dans le poumon droit, à la place de l'injection, il s'était formé une petite collection purulente, environnée d'une hyperémie assez prononcée. Le poumon gauche et les autres organes ne présentaient pas de modifications visibles.

Chez les lapins qui succombèrent entre le 12e et le 18e jour après l'infection, l'autopsie révéla les faits suivants : dans le poumon droit, à la place de l'injection, un petit foyer purulent, et autour de lui (depuis le 14e jour) un semis de points gris jaunâtres rappelant beaucoup les nodules tuberculeux ; dans le poumon gauche rien d'anormal. Les autres organes, ou bien ne présentaient aucune modification visible, à l'exception des reins qui quelquefois étaient congestionnés (dans les stades initiaux), ou bien le foie était flétri et dans un cas (traité d'après Pfuhl) congestionné ; les reins étaient anémiés, la rate quelquefois atrophiée.

Chez les autres lapins ayant succombé entre le 23e et le 38e jour après l'infection, l'autopsie révéla dans le poumon droit, à la place de l'injection, un petit abcès entouré de

nodules. Le poumon gauche ne présentait pas de modifications visibles mais dans deux cas il était, par endroits, congestionné. Le foie était flétri et dans un cas (lapin de contrôle) congestionné. Les reins étaient flétris et anémiques, la rate souvent atrophiée.

Il me reste à indiquer quelques particularités trouvées à l'autopsie : ainsi, chez un lapin (n° 4, traité d'après Pfuhl), on trouva dans le poumon droit, à la place de l'injection, une saillie de la grandeur d'un gros pois qui, incisée, se vida et découvrit une petite caverne; la plus grande partie de son contenu se vida dans la petite bronche avec laquelle elle était évidemment en communication. Chez un autre lapin (n° 3, traité d'après Dönitz), on trouva sur le diaphragme, sous le poumon droit, une tumeur de la grandeur d'une noisette. Cette tumeur abondamment recouverte de vaisseaux était d'un côté adhérente au diaphragme, de l'autre, au poumon droit; au niveau des adhérences, des nodules étaient disséminés. Quand la tumeur fut coupée, on vit qu'elle était composée d'une membrane assez épaisse qui enveloppait une masse dense d'une couleur blanc jaunâtre.

Enfin chez le lapin qui reçut une injection de bacilles morts dans la circulation générale, les nodules étaient disséminés dans les deux poumons; les autres organes étaient légèrement atrophiés.

EXAMEN MICROSCOPIQUE

L'examen microscopique des yeux et des poumons des lapins traités et non traités par la tuberculine ne démontra lui aussi, rien en faveur de ce remède; c'est pourquoi les modifications trouvées dans les organes de ces deux catégories d'animaux seront aussi décrites ensemble.

Dans les yeux des lapins dont la chambre antérieure était, comme il est dit plus haut, remplie de pus, l'examen microscopique révéla que presque sur toute la surface antérieure de l'iris se trouvait, étalé en nappe, un débris de leucocytes et des grains de chromatine; les leucocytes polynucléaires, bien conservés, ne s'y trouvaient qu'en petite quantité. Dans cette

couche de détritus étaient disséminés des foyers transparents composés de leucocytes polynucléaires avec noyaux nécrosés et de petits groupes de bacilles tuberculeux morts bien colorés par la fuchsine. Au-devant de la couche de leucocytes détruits s'appliquait une mince couche composée de cellules fusiformes; entre ces dernières et la membrane de Descemet, dans un étroit espace, se trouvaient des grains d'exsudation, des filaments de fibrine, des leucocytes poly- et mononucléaires isolés et des cellules rondes contenant des grains de pigment.

Dans les cas où la chambre antérieure était macroscopiquement claire et où l'on voyait seulement sur l'iris des petits points ou des taches d'un blanc jaunâtre, l'examen microscopique y montrait la présence de grains d'exsudat en quantité parfois minime. Les points et les taches sur l'iris apparaissaient sous le microscope sous forme d'amas ronds ou ovales composés de petits groupes de bacilles tuberculeux et de plusieurs cellules épithélioïdes, contenant souvent des bacilles et des grains de pigment. Quelquefois, parmi les cellules épithélioïdes, on put rencontrer des cellules géantes. Ces tubercules siègent dans les couches tout à fait extérieures de l'iris ou bien immédiatement sur la surface antérieure et dans cet endroit l'endothélium qui recouvre cette membrane fait défaut. Du côté de la chambre antérieure, les tubercules sont couverts d'une mince couche composée ordinairement d'une seule rangée de cellules fusiformes. Les mêmes petites tumeurs, mais un peu plus volumineuses, s'observent quelquefois dans le cul-de-sac de la chambre antérieure, dans la région de la blessure cornéale; mais dans ce cas elles sont recouvertes d'une assez grosse couche de cellules fusiformes communiquant avec la cicatrice cornéale; en arrière, ces tumeurs s'allongent, sans limites précises, dans le tissu de l'iris.

Il a été dit plus haut que la culture des bacilles tuberculeux tués par la chaleur, introduite dans la chambre antérieure, se disposait quelquefois dans la région de la pupille en forme de masse friable, blanchâtre, qui plus tard devenait plus compacte, prenait une teinte jaunâtre et remplissait toute la pupille. Examinée au microscope, la partie centrale de cette

masse consiste en une petite quantité de débris leucocytaires et un certain nombre de bacilles contenus dans une masse granuleuse; dans sa partie périphérique sont disposées des cellules épithélioïdes contenant souvent des bacilles et des grains de pigment. Ces cellules, sans limites circonscrites, s'introduisent dans la couche moyenne du bord de la pupille. Ce bord est considérablement épaissi; du côté des chambres antérieure et postérieure une couche de cellules fusiformes s'appose aux cellules épithélioïdes et vient se fondre avec le tissu de l'iris. Du côté de la chambre postérieure, cette couche est exclusivement composée de cellules pigmentées fusiformes.

Dans les cas où l'on voyait macroscopiquement dans l'iris des nodules, le microscope indiqua qu'ils ne différaient en rien des nodules provoqués par les bacilles tuberculeux vivants. Le nodule est composé de cellules épithélioïdes contenant des bacilles isolés; les groupes de bacilles, bien colorés par la fuchsine, sont disposés dans le centre du nodule. Dans un cas (traité d'après Dönitz) avec une tuberculose très prononcée dans l'iris, les cellules épithélioïdes ont un aspect friable dans les nodules : c'est la friabilité du nodule dont la caséification n'est pas encore survenue. Chez ce même lapin on a trouvé, comme il a déjà été dit, sur le diaphragme, sous le poumon infecté, une tumeur qui avait la structure suivante: la partie centrale était composée d'une masse caséeuse et la partie périphérique d'une assez grosse membrane de tissu conjonctif abondamment munie de vaisseaux sanguins, près desquels on put trouver par endroits une grande quantité de leucocytes mononucléaires. Dans les couches les plus profondes de la membrane, qui touchent à la masse caséeuse, on trouve de petits groupes de cellules épithélioïdes contenant parfois des bacilles. Dans la masse caséeuse on n'a pas réussi à trouver des bacilles, peut-être parce qu'une partie de la tumeur seulement a été soumise à l'examen microscopique et non la tumeur en totalité.

Dans les poumons des lapins qui succombèrent pendant les 13 premiers jours après l'infection, on trouva à l'endroit de

l'injection une hémorrhagie, des débris leucocytaires et des groupes de bacilles. Chez les autres lapins ayant succombé dans les stades ultérieurs, des nodules s'étaient formés dans le poumon au milieu desquels on observa souvent des groupes de bacilles et dans les cellules épithélioïdes des bacilles isolés parfaitement colorables par la fuchsine. Les cellules géantes ne furent trouvées dans les nodules des poumons que chez un seul lapin.

Je termine ici l'exposé de l'examen microscopique des yeux et des poumons des lapins ayant succombé entre le 5e et le 38e jour après l'infection par des bacilles tuberculeux morts. Mais avant de procéder aux conclusions il faut discuter la question suivante : Pourquoi les lapins infectés par les bacilles tuberculeux morts ne succombèrent-ils pas tous, mais seulement une partie d'entre eux, c'est-à-dire 16, tandis que les 4 autres restèrent encore en vie 64 jours après l'infection ? De ces quatre animaux l'un, n° 11, celui de contrôle, et le n° 10 traité d'après Dönitz succomberont sans doute plus tard parce qu'ils sont actuellement très affaiblis ; le poids primitif du premier lapin a diminué de 1/5 (415 grammes) et le second, quoique n'ayant pas autant maigri, présente, après l'interruption du traitement, une respiration difficile et son poids commence à diminuer notablement. Les deux autres lapins, le n° 12 de contrôle et le n° 4 traité par la tuberculine d'après Dönitz, se trouvent actuellement dans un état de santé favorable. Comme ce mémoire doit être terminé, je résolus de sacrifier ces quatre lapins.

A l'autopsie du lapin de contrôle n° 11, on ne trouva dans le poumon droit ni le point de l'infection ni aucun nodule; apparemment les bacilles ont été injectés dans la bronche et expectorés, car on remarque qu'immédiatement après l'injection des bacilles morts dans le poumon droit, ce lapin avait une respiration bruyante et de l'enrouement. Les poumons et les autres organes ne présentaient pas de modifications visibles. Après l'éloignement soigneux de la cornée, le pus encapsulé dans la chambre antérieure fut facilement enlevé de l'iris sur la surface de laquelle on voit quelques nodules et des taches blanches jaunâtres.

Chez le lapin de contrôle n° 12 la partie supérieure du

poumon est augmentée de volume, compacte (hyperplasie du tissu conjonctif) et des nodules isolés sont disséminés à sa surface; à l'endroit où le poumon était incisé la pression faisait sourdre sur la surface des points purulents. Sur le diaphragme de ce lapin on trouva une tumeur de la grandeur d'une noisette, couverte de vaisseaux sanguins. Coupée, cette tumeur parut se composer d'une membrane assez épaisse de tissu conjonctif enveloppant une masse épaisse d'une couleur blanc jaunâtre. Les autres organes ne présentent pas de modification visible. Dans l'iris des deux yeux, un pointillé blanc jaunâtre rappelant beaucoup les tubercules.

A l'autopsie du lapin n° 10 qui avait reçu 40 injections de tuberculine, on constata que tout le poumon droit était augmenté de volume, très compact (hyperplasie du tissu conjonctif), sa surface parsemée de points blanc jaunâtre et par places de nodules; dans les autres organes, rien de particulier. La cornée d'un œil est couverte d'un pannus et sa chambre antérieure contient du pus encapsulé; sur l'iris de l'autre œil un pointillé blanc jaunâtre et des nodules isolés.

Enfin chez le dernier de ces lapins, n° 4, traité par la tuberculine d'après Dönitz, on trouva sur la face interne du thorax une tumeur tout à fait pareille à celle trouvée chez le lapin de contrôle n° 12. Cette tumeur était attachée au poumon droit par une fausse membrane et, sauf cette fausse membrane, le poumon ainsi que les autres organes ne présentaient rien d'anormal. Les pupilles des deux yeux étaient remplies d'une masse blanc jaunâtre et sur l'iris on voyait de petites taches de même couleur. L'examen microscopique des yeux et des poumons de ces quatre lapins n'a pas été fait; d'ailleurs, après les recherches microscopiques ci-dessus décrites, cet examen n'aurait rien révélé de particulier; la seule chose qui pouvait encore offrir de l'intérêt, c'est la sclérose du poumon constatée dans ces cas.

Il résulte de cet exposé que les bacilles tuberculeux morts introduits dans les poumons des lapins en quantité suffisante, peuvent, déjà peu de temps après l'introduction, provoquer la mort de ces animaux avec un amaigrissement considérable. Évidemment la mort qui survient, avant le développement du

processus tuberculeux dans les poumons, résulte de l'intoxication des animaux par les produits qui se trouvent dans les corps des bacilles tuberculeux morts. Si les animaux parviennent à supporter l'intoxication primitive, la tuberculose se développe presque dans tous les cas dans la région de l'injection des bacilles et tôt on tard amène la mort des animaux à la suite de phénomènes pareils à ceux que provoque l'introduction des bacilles vivants. Même dans les cas où, pendant l'infection, une petite partie seulement des cadavres bacillaires avait pénétré dans le poumon et où la plupart s'étaient encapsulés dans la cavité pleurale, une tuberculose limitée se développait à l'endroit de l'infection; processus entraînant, quoique plus tardivement, une action funeste sur l'organisme de l'animal (lapin n° 12) et quelquefois sa mort (n° 3 d'après Dönitz). Dans les cas où l'on constatait l'enkystement des bacilles morts dans la cavité pleurale (sans aucune pénétration dans les poumons), les lapins peuvent rester en vie : sacrifiés ils ne présentent aucune lésion dans les organes. L'introduction des bacilles tuberculeux morts dans la circulation générale d'un lapin, à la même dose que dans les injections intra-pulmonaires, provoquait la mort avec une plus grande perte de poids; les animaux avaient perdu presque la moitié de leur poids primitif.

L'amaigrissement du lapin n° 11 qui, par hasard, n'a pas eu le poumon infecté, dépend évidemment du développement de la tuberculose dans l'œil.

Dans les cas où la chambre antérieure était remplie de pus, le microscope n'a pas toujours révélé la présence de nodules dans l'iris. Cela vient de ce que les bacilles tuberculeux morts étant introduits dans la chambre antérieure en grande quantité, ne peuvent s'y disperser facilement et provoquent une abondante accumulation de pus qui, exerçant une pression sur l'iris, empêche l'accès des bacilles dans cette membrane. Plus tard ils s'enkystent dans la chambre antérieure. Dans les cas où la chambre antérieure était tout à fait libre de pus, le moment de l'apparition des nodules macroscopiquement visibles varie : quelquefois on les voyait déjà à la fin de la 3e semaine, quelquefois ils n'apparaissaient

qu'au bout de 45 jours après l'infection et il y avait des cas où l'on ne pouvait découvrir leur présence même à la fin du second mois et où l'on ne voyait que des taches blanc jaunâtre, qui examinées au microscope ne sont rien autre que des tubercules composés de cellules épithélioïdes disposées à côté de petits groupes de bacilles; dans ces derniers cas la plupart des bacilles introduits dans la chambre antérieure et entourés de cellules épithélioïdes s'enkystèrent dans le cul-de-sac de la chambre antérieure ou bien dans la région de la pupille. En outre, il fut constaté que les nodules provoqués dans l'iris par les bacilles morts ne grandissaient pas également : dans un cas ils augmentaient relativement assez vite de volume, dans les autres au contraire très lentement; le pointillé blanc jaunâtre et les taches, c'est-à-dire les nodules (d'après l'examen microscopique), restaient des semaines entières sans aucune modification apparente. Cette différence dans le temps de l'apparition des nodules dans l'iris et dans la rapidité de leur accroissement dépend évidemment de la quantité des bacilles morts ayant pénétré dans cette membrane et peut-être aussi des particularités individuelles des animaux.

Les données ci-dessus exposées peuvent servir à distinguer la tuberculose provoquée dans l'iris des lapins par des bacilles morts du processus provoqué, de la même façon, par les bacilles tuberculeux vivants. Ceux-ci donnent naissance à des nodules qui, s'ils sont assez virulents, se révèlent microscopiquement dans l'iris déjà à la fin du 12e jour après l'infection de la chambre antérieure; la croissance des nodules s'effectue rapidement et surtout on n'observe pas l'enkystement des bacilles dans la chambre antérieure, comme cela arrive souvent dans les cas d'infection avec les bacilles morts.

La structure microscopique du nodule dans l'iris et le poumon provoqué par les bacilles tuberculeux morts ne diffère en rien de la structure du nodule provoqué par les bacilles vivants. Seulement, je n'ai pas réussi à observer la modification caséeuse du nodule, indiquée par Straus et Gamaleïa; mais une fois la friabilité commencée, comme on l'a vu dans

les nodules de l'iris, la transformation caséeuse doit absolument survenir. Je n'ai pu l'observer sans doute à cause de la tardive apparition des nodules qui a bientôt été suivie de la mort des animaux.

Aussi ne m'est-il pas arrivé non plus de voir que le nodule, provoqué par les bacilles tuberculeux morts, offrît la métamorphose régressive indiquée par Prudden, Hodenpyl et les autres, parce que, dans les cas où les cellules fusiformes arrivaient à entourer le nodule, on n'observait pas de formes intermédiaires entre ces cellules et les cellules épithélioïdes du nodule. Les cellules fusiformes proviennent, d'après mes constatations, des éléments du tissu de granulation et des éléments fixes du tissu de l'iris. Dans les poumons, près des nodules, les cellules fusiformes ne s'observent pas.

Ainsi mes expériences sur les bacilles tuberculeux morts confirment les recherches de Straus et Gamaleïa, mais ne s'accordent pas avec celles de Prudden, Hodenpyl et des autres auteurs, qui constataient que les nodules provoqués chez les lapins par les bacilles tuberculeux morts, sont sujets à une métamorphose régressive et que les animaux restent en vie.

L'explication de ce désaccord doit être cherché dans la quantité et la qualité des bacilles tuberculeux morts introduits dans l'organisme des animaux. A l'introduction d'une quantité médiocre de bacilles tuberculeux morts dans la circulation générale d'un lapin, comme l'ont montré Straus et Gamaleïa (page 710), l'animal commençait à maigrir, puis se remettait et reprenait son poids primitif. Grâce à Baumgarten, Czaplewsky et Roloff, nous savons qu'à la suite de l'introduction de bacilles tuberculeux vivants *affaiblis* dans la chambre antérieure des lapins, il se développe dans l'iris une tuberculose qui est sujette à une évolution régressive. J'ai pu observer ce phénomène dans la cornée des lapins, au courant de mes expériences avec les bacilles vivants de la tuberculose aviaire.

Il est évident que la même chose doit avoir lieu à la suite de l'introduction dans l'organisme des animaux des bacilles morts, provenant de cultures peu virulentes, ce qui arriva

probablement dans les expériences des savants ci-dessus indiqués. En tous cas les recherches ultérieures donneront une explication définitive de ce désaccord.

L'hypothèse que, si la tuberculine est en mesure de guérir le processus tuberculeux provoqué chez les animaux par des bacilles tuberculeux vivants, elle pourrait d'autant plus facilement guérir ce même processus, quand il est provoqué par les bacilles morts et demeure purement local, cette hypothèse ne s'est point vérifiée.

Il ne m'est pas arrivé de voir que la tuberculine administrée aux doses proposées par Dönitz exerçât une influence quelconque, non seulement sur la guérison de la tuberculose provoquée chez les lapins par les bacilles tuberculeux morts, mais aussi sur le cours de la maladie. Dire que la tuberculine retarde le développement de la tuberculose expérimentalement provoquée chez les animaux, comme l'indiquent quelques investigateurs, est presque impossible, attendu qu'il est difficile de juger de ce retard dans les cas où l'on ne dispose pour contrôle que d'un très petit nombre d'animaux. L'évolution du processus tuberculeux provoqué dans l'œil des lapins par des bacilles tuberculeux morts et vivants peut être très variable, même en dehors de tout traitement. Il est difficile de trouver deux animaux chez lesquels ce processus évolue identiquement. Il arrivait même que chez un animal dont le corps vitré des deux yeux fut simultanément infecté par la même culture, le processus tuberculeux et l'intensité des phénomènes inflammatoires d'un œil différaient entièrement de ceux de l'autre. (Kostenitsch et Wolkoff, *Arch. de méd. exp.*, novembre 1892.) Donc, les résultats favorables obtenus par Dönitz et d'autres expérimentateurs, dans le traitement de la tuberculose provoquée par les bacilles vivants chez les lapins, dépendent probablement de ce que ce processus a été provoqué par des bacilles tuberculeux affaiblis, ce qui lui permit de prendre la marche régressive, indiquée par Baumgarten, Czaplewsky et Roloff.

Quant au traitement de la tuberculose par des doses de tuberculine indiquées par Pfuhl pour les cobayes tuberculeux, il n'exerça pas non plus d'action favorable sur la tubercu-

lose des lapins provoquée par des bacilles morts; on pourrait même admettre que ce traitement a hâté l'issue mortelle chez ces animaux, à en juger d'après le lapin bien portant dont le poids surpassait de beaucoup le poids des animaux soumis au traitement et qui, après 11 injections de tuberculine d'après Pfuhl, perdit 360 grammes de son poids primitif. La même chose fut observée par Straus et Gamaleïa dans leurs expériences avec le bouillon privé de cultures bacillaires par filtration.

Pfuhl se prononce en faveur du traitement de la tuberculose des hommes et des animaux par la tuberculine, en se fondant principalement sur la prolongation de la vie des cobayes traités et des cobayes témoins, et sur le fait que chez les animaux soumis au traitement par la tuberculine l'endroit infecté se cicatrisait, et que, chez les quatre cobayes qui donnèrent à l'auteur des résultats favorables, le foie et la rate étaient libres de nodules et que les animaux succombèrent à la suite d'une tuberculose localisée dans les poumons.

A ces arguments invoqués en faveur de l'efficacité du traitement par la tuberculine, d'après les faits consignés dans notre travail, on peut répondre que la prolongation de la vie des cobayes, quand il s'agit d'infection locale, peut varier considérablement en dehors de tout traitement. Par exemple, à la suite de l'infection seule de la chambre antérieure, chez un petit nombre de cobayes, quand on les sacrifiait, on ne trouvait pas du tout de lésions dans les organes internes, ou bien la rate était simplement augmentée de volume et fortement envahie par les tubercules.

Évidemment que, dans ce dernier cas, l'animal aurait succombé quelques semaines avant les animaux dont les organes étaient encore restés intacts, et que le processus tuberculeux, à infection locale, se développera en premier lieu dans l'organe dans lequel les bacilles seront entrés d'abord; quant à la mort, elle dépend de l'intensité du processus tuberculeux et de l'importance pour la vie de l'organe attaqué par ce processus.

A propos de l'observation de Pfuhl, que l'endroit infecté se cicatrisait chez les cobayes traités par la tuberculine, il suffit d'examiner la table III et IV de cet auteur pour voir que la même chose arrivait chez les cobayes qui peuvent être re-

gardés comme animaux de contrôle) qui reçurent de si médiocres doses de tuberculine que lui-même trouvait ces doses inefficaces.

Ainsi la tuberculine, quelles que soient les doses, grandes ou petites, auxquelles on l'administre, ne peut guérir ou ralentir le processus tuberculeux local provoqué chez les lapins par les bacilles tuberculeux *morts;* administrée à forte dose, elle pourrait plutôt être nuisible ; dans ces cas, la tuberculine ne contribue pas à l'enkystement du tubercule et des bacilles, d'où la conclusion que la tuberculine, telle qu'elle est administrée actuellement comme remède antituberculeux chez l'homme, doit être abandonnée.

II

SUR UNE ANGINE PARASITAIRE

CAUSÉE PAR UNE LEVURE
ET CLINIQUEMENT SEMBLABLE AU MUGUET

Par MM. E. TROISIER et P. ACHALME

I

Nous avons observé une angine crémeuse qui présentait tous les caractères cliniques du muguet, et qui cependant n'était pas causée par l'*oïdium albicans*. Dans ce cas, une levure banale, semblable à la levure de bière, avait joué le rôle de parasite.

Si le champignon du muguet n'est pas encore classé[1], il est cependant bien établi depuis les recherches de M. Laurent[2] et celles de MM. G. Roux et Linossier[3], que ce n'est pas un *saccharomyces*[4]. Mais il existe de grandes analogies entre cette mucédinée et les levures et comme tous ces micro-organismes se développent dans les mêmes milieux de culture, on comprend qu'un *saccharomyces* ensemencé sur un terrain préparé pour le champignon habituel du muguet (acidité de la cavité buccale, affaiblissement de l'organisme, etc.) ait pu déterminer une affection similaire.

1. Il a été rangé tour à tour parmi les *Oïdium*, les *Saccharomyces*, les *Monilia*, les *Dematium*, etc.
2. Laurent, *Bull. de la Société belge de microscopie*, t. XVI, 1890.
3. Gabriel Roux et Linossier, *Recherches morphologiques et biologiques sur le champignon du muguet* (*Arch. de méd. expérimentale*, 1890, p. 62 et 222).
4. Il en diffère surtout par l'absence d'ascospores dans les cultures.

C'est, croyons-nous, la seule manière d'interpréter le fait curieux et certainement exceptionnel que nous allons rapporter.

Octave P..., âgé de 35 ans, entre à la Pitié, salle Rostan, n° 11, le 18 juillet 1890, atteint de fièvre typhoïde.

Il est malade depuis huit jours. Les principaux symptômes que l'on relève sont : la prostration, la céphalalgie, l'insomnie, — l'inappétence et la sécheresse de la langue, la diarrhée ocreuse et fétide, — la tuméfaction et la rougeur des amygdales qui sont douloureuses depuis le début de la maladie, — l'hypertrophie de la rate, — l'indican et l'albumine dans l'urine; — enfin on constate sur l'abdomen des taches rosées lenticulaires. La température rectale est de 40°.

La dothiénentérie suivit un cours régulier et resta dans le type des cas de moyenne intensité.

Le 30 juillet, c'est-à-dire à la fin du troisième septénaire, la température étant encore élevée, le malade se plaint de nouveau de dysphagie et d'une sensation de brûlure au fond de la gorge. Le pharynx, les deux amygdales ainsi que les piliers du voile du palais et la luette sont recouverts d'un enduit blanchâtre, assez épais, d'une consistance molle et un peu visqueuse, au-dessous duquel la muqueuse apparaît congestionnée. Traitement : nettoyages répétés avec la solution de borax au vingtième.

Le lendemain, 31 juillet, l'enduit crémeux a un peu empiété sur la face interne des joues.

Le 1er et le 2 août, l'état est stationnaire; l'exsudat est resté limité à l'arrière-bouche, il n'a point envahi la langue.

Le 3, la gorge est en partie détergée, et le 4, il ne reste plus trace de l'exsudat. Les amygdales restèrent rouges et tuméfiées pendant quelques jours.

En même temps la défervescence se faisait d'une façon régulière.

A peine entré en convalescence, le malade eut une rechute de moyenne intensité, qui dura une quinzaine de jours.

Il quitta l'hôpital dans le courant de septembre, tout à fait rétabli.

Au point de vue clinique, cette angine crémeuse appartenait au type désigné sous le nom de *muguet primitif de la gorge* par Damaschino[1] et par M. Duguet[2] qui en ont donné une excellente description.

L'aspect si caractéristique de l'exsudat imposait d'ailleurs le diagnostic de muguet et, lorsque nous en fîmes l'examen

1. Damaschino. *Muguet primitif du pharynx. Soc. méd. des hôp.* (1880).

2. Duguet. *Du muguet de la gorge dans la fièvre typhoïde. — Soc. méd. des hôp.*, 1882 et 1883).

microscopique, nous fûmes très surpris d'y trouver un autre parasite que l'*oïdium albicans.* On ne distinguait dans la préparation que des globules nettement ovoïdes, très bourgeonnants, présentant la plus grande analogie avec ceux de la levure de bière et s'éloignant par conséquent des formes levures du champignon du muguet, qui sont parfaitement sphériques (ce qui les a fait prendre pendant longtemps pour des spores).

En outre, il n'y avait pas un seul filament; particularité fort importante, puisque les formes filamenteuses, parfois ramifiées (ancien *mycélium* des auteurs) sont toujours abondantes dans la végétation du muguet.

C'est ainsi que notre attention fut mise en éveil. Partis de ce premier examen, nous fîmes une étude bactériologique complète de ce micro-organisme qui n'était autre qu'un *saccharomyces* vrai. Ce sont ces recherches qu'il nous reste maintenant à exposer [1].

II

ÉTUDE BACTÉRIOLOGIQUE

1. *Examen microscopique de l'exsudat.* — L'enduit pharyngé est étendu sur lamelles et traité par la méthode de Gram avec double coloration à l'éosine. A l'examen des préparations on voit : des cellules épithéliales pavimenteuses, quelques bacilles et une grande quantité de globules fortement colorés en bleu. Ces globules ovoïdes, de 8 à 9 μ dans leur plus grand diamètre, sont réunis par groupes de huit à dix entre les cellules épithéliales; ils présentent, presque tous, des bourgeons plus ou moins volumineux, indices d'une prolifération assez active. En aucun point on ne trouve de forme filamenteuse rappelant celle du champignon du muguet (fig. 1).

1. Ces recherches ont été faites dans le laboratoire de microbie de l'Institut Pasteur.

Les globules que nous venons de signaler sont beaucoup moins volumineux et plus ovoïdes que les formes levures du muguet, qui sont parfaitement sphériques. Ils présentent au contraire la plus grande ressemblance avec les globules de la levure de bière.



Fig. 1. Exsudat pharyngé coloré par la méthode de Gram.

Cellules épithéliales.
Globules ovoïdes de levure avec bourgeons.
Bacilles gardant la coloration.

2. *Morphologie des cultures.* — Les cultures que nous avons faites avec ce micro-organisme diffèrent de celles qu'on obtient avec le champignon du muguet, et dont les caractères morphologiques ont été indiqués par Audry[1], Laurent, Roux et Linossier. Pour établir la comparaison, nous avons cultivé parallèlement divers spécimens du champignon du muguet.

a. — Ensemencé dans l'eau de touraillons légèrement acide, il donne lieu en vingt-quatre heures à un développement très abondant qui n'a aucune tendance à former un voile à la surface du liquide. Au bout de trois jours, le milieu redevient clair et la culture se sédimente en formant une couche épaisse et glutineuse qui présente la coloration brunâtre et l'odeur fade de la levure de bière ordinaire. — Dans les mêmes conditions, le dépôt du champignon du muguet est grisâtre.

b. — Dans le moût de bière stérilisé, il se développe abondamment et donne une bière d'un goût agréable.

c. — Sur des plaques faites avec la gélatine peptone très faiblement acide, il se forme des colonies à la surface et dans la profondeur. Les premières sont d'un blanc légèrement grisâtre, d'aspect luisant. Celles de la profondeur sont de coloration brunâtre, sphériques, sans expansions rayonnantes. — Les cultures profondes du champignon du muguet sont toujours entourées, lorsqu'elles présentent un certain volume, d'une quantité de prolongements rayonnés qui leur donnent un aspect tomenteux très élégant[2].

1. Audry. *Sur l'évolution du champignon du muguet.* (*Rev. de méd.* 1887.)
2. Ces prolongements sont formés par des formes levures placées bout à bout. Sur le moût de bière gélatinisé, ils deviennent beaucoup plus longs et représentent alors des formes filamenteuses. (Laurent.)

d. — Sur agar, à la température de 35°, le développement est fort abondant. En deux jours, la culture forme une couche épaisse et bombée en son centre, cohérente, d'un gris rosé. — Les cultures du champignon du muguet sont blanches.

e. — Sur la carotte cuite, considérée par Roux et Linossier comme le milieu d'élection pour la différenciation du champignon du muguet, notre levure donne lieu à une culture abondante, épaisse, d'une coloration gris rosé. — Les colonies que l'on obtient avec le parasite ordinaire du muguet sont au contraire d'un blanc neigeux éclatant.

3. *Éléments constitutifs des cultures.* — *Formation d'ascospores.* — Sur tous ces milieux, les colonies sont formées de globules de levure morphologiquement semblables à ceux de l'exsudat.

Mais pour faire entrer notre micro-organisme dans la classe des levures vraies, il fallait y observer la formation d'*ascospores*, dont la présence suffit à caractériser un *saccharomyces* et à le différencier des formes levures des autres champignons inférieurs et spécialement de celui du muguet. Or, nous avons constaté des ascospores en abondance sur les deux milieux suivants.

a. — Sur gélatine peptonisée alcaline, le développement

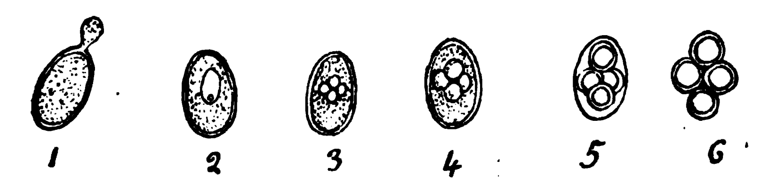


Fig. 2. Culture sur gélatine peptonisée.

1. Cellule de levure en voie de prolifération.
2. Cellule de levure présentant une lacune centrale dans laquelle on aperçoit un petit point brillant mobile.
3, 4. Apparition des ascospores.
5. Atrophie de l'enveloppe cellulaire.
6. Ascospores libres.

à la température de 20° est assez pénible et se fait en surface sous forme d'une pellicule blanche peu épaisse. C'est là que l'on rencontre les ascospores les plus nettes et les plus nom-

breuses. Presque toutes les cellules en contiennent. Elles apparaissent d'abord sous forme de sphères réfringentes qui s'entourent ensuite d'une membrane à double contour. Elles sont contenues, le plus souvent au nombre de quatre, dans l'intérieur de la membrane cellulaire qui s'amincit peu à peu et finit par disparaître ; elles deviennent alors libres, mais elles restent encore adhérentes les unes aux autres et groupées quatre par quatre, ce qui donne à ces amas une apparence cruciforme (fig. 2).

b. — Sur l'eau de touraillons gélatinisée, légèrement acide, le développement est très abondant ; il forme une bande épaisse au niveau de laquelle la surface de la gélatine se déprime fortement sans être pourtant liquéfiée. Sur ce milieu, la forme ovale des globules s'allonge un peu, ainsi que le font souvent les levures et spécialement le *saccharomyces pastorianus*, mais sans donner lieu en aucun cas à des fila-

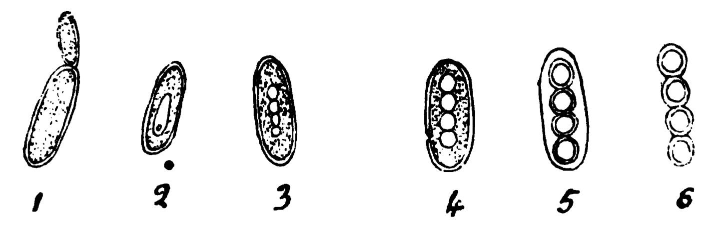


Fig. 3. Culture sur l'eau de touraillons gélatinisée. Même explication que pour la fig. 2.

ments ramifiés. Ce sont ces cellules allongées qui contiennent les ascospores, non plus réunies sous forme de croix, mais situées sur la même ligne et formant comme une grosse chaînette composée de quatre grains volumineux (fig. 3).

Il n'y avait plus de doute, nous étions bien en présence d'une levure vraie.

c. — Nous avons enfin cultivé notre micro-organisme sur le milieu minéral de Nœgeli. Bien qu'elle y prenne une forme allongée, nous n'avons jamais constaté aucun aspect comparables aux chlamydospores que MM. Roux et Linossier considèrent comme les formes durables du champignon du muguet.

3. *Propriétés biologiques de notre micro-organisme.* — Ici encore nous trouvons des caractères qui le différencient du champignon du muguet.

a. — Notre levure nous a paru mieux supporter l'acidité du milieu. En effet, si partant d'une culture sur milieu neutre, on l'ensemence sur des milieux acidifiés d'une manière progressive au moyen de l'acide tartrique, on remarque qu'une acidité de 1 p. 100 amène un retard de vingt-quatre heures dans le développement de la levure, et qu'une acidité de plus en plus forte augmente ce retard qui est d'un mois à 2,5 p. 100. Au delà de 3 p. 100, le micro-organisme ne se développe pas, même au bout d'un temps fort long. — Pour le champignon du muguet une acidité de 2 p. 100 suffit pour arrêter complètement la culture.

b. — Notre levure donne lieu à des fermentations qui présentent les caractères des fermentations alcooliques. Elle sécrète une quantité de sucrase suffisante pour transformer en glycose une proportion considérable de saccharose. Mais elle ne peut transformer en alcool d'une manière complète qu'une solution de sucre de canne inférieure à 10 p. 100. — Le champignon du muguet s'est toujours montré un ferment alcoolique faible dans les expériences de M. Laurent et dans celles de MM. Roux et Linossier, conclusions que nous avons pu vérifier.

c. — Parmi les produits de fermentation obtenus avec notre levure, on trouve des substances odorantes qui répandent l'odeur habituelle des fermentations alcooliques. On n'y constate ni acide volatil (acide acétique) ni aldéhyde [1]. — L'acide acétique et l'aldéhyde ont été signalés dans les produits de fermentation du champignon du muguet, où l'on peut les considérer comme le résultat de l'oxydation de l'alcool sous l'influence de ce micro-organisme.

1. L'aldéhyde a été recherchée en traitant par l'azotate d'argent ammoniacal les premières parties du liquide distillé.

Résumé des caractères différentiels de notre micro-organisme et du champignon du muguet.

MICRO-ORGANISME A DÉTERMINER	CHAMPIGNON DU MUGUET
EXAMEN MICROSCOPIQUE	
L'exsudat était composé de globules ovoïdes, bourgeonnants. Pas de filaments. Ascospores dans les cultures.	Formes levures sphériques. Formes filamenteuses abondantes. Pas d'ascospores.
CULTURES SUR MILIEUX SOLIDES	
Cultures profondes, sphériques, sans prolongements. Cultures superficielles, sur carotte cuite, d'une coloration gris rosé.	Cultures profondes ayant un aspect tomenteux avec prolongements rayonnés. Cultures superficielles, sur carotte cuite, d'un blanc neigeux.
CULTURES SUR MILIEUX LIQUIDES	
Sédiment brunâtre.	Sédiment grisâtre.
PROPRIÉTÉS BIOLOGIQUES	
Se développe dans milieu acide, mais une acidité de 3 p. 100 arrête la culture. Ferment alcoolique énergique. Pas d'acide acétique ni d'aldéhyde dans les produits de fermentation.	Se développe dans milieu acide, mais une acidité de 2 p. 100 arrête la culture. Ferment alcoolique faible. Acide acétique et aldéhyde dans les produits de fermentation.

III

Il résulte de cette étude que le parasite qui s'est développé sur la gorge de notre malade, diffère du champignon ordinaire du muguet et qu'il présente tous les caractères d'une levure vraie. Les examens microspiques ayant été pratiqués dès le début de l'affection et à plusieurs reprises pendant sa durée, nous avons pu acquérir la certitude que cette angine reconnaissait bien pour cause unique le développement de ce micro-organisme. A aucune période de la maladie nous

n'avons pu reconnaître le champignon du muguet, soit par l'examen microscopique, soit par les cultures. On ne pourrait donc pas nous objecter qu'il s'agissait là d'une infection secondaire greffée sur un exsudat produit par l'*oïdium albicans*.

L'angine crémeuse que nous avons constatée ne différait pas cliniquement du muguet habituel de la gorge; mêmes caractères physiques, même pathogénie et même évolution, même efficacité du traitement par les alcalins. Le diagnostic différentiel serait donc impossible, dans des cas semblables, sans l'examen microscopique.

L'histoire de ce fait nous a semblé intéressante à rapporter non seulement par sa singularité, mais encore par les idées générales qui peuvent en découler. Notre levure, en effet, nous a semblé être une levure banale, absolument comparable aux levures industrielles. Or il est intéressant de constater que, dans certaines conditions, probablement rares, un micro-organisme naturellement inoffensif peut, en s'ensemençant sur un milieu préparé, devenir pathogène et donner lieu à une affection morbide caractérisée.

D'autre part, c'est un nouvel exemple de la difficulté que l'on éprouve à superposer la pathologie à la bactériologie. En effet, si certains microbes peuvent par leur variation de virulence donner lieu à des affections cliniques différentes, il en est qui sont absolument différents entre eux, et qui cependant engendrent le même complexus symptomatique.

III

CONTRIBUTION

A L'ÉTUDE DU VIBRION AVICIDE

(VIBRIO METSCHNIKOVIANUS)

Par I. BRUHL

(TRAVAIL DU LABORATOIRE DE M. LE PROFESSEUR STRAUS)

I

Nous avons poursuivi depuis quelque temps, aidé des conseils bienveillants de M. Gamaleïa, des expériences sur le vibrion avicide découvert par ce dernier. Notre but était surtout d'étudier la vaccination contre ce microbe; mais une série de circonstances nous a amené à élargir le plan de ce travail, dans lequel nous exposerons quelques faits relatifs à la morphologie du microbe, à différentes méthodes de vaccination, à ses toxines, enfin à la curabilité de la septicémie vibrionienne.

Dès le début de nos recherches nous avons été arrêté par une difficulté imprévue. La culture de vibrion avicide, que M. Straus avait bien voulu nous confier, était une culture sur gélose, sur laquelle le microbe avait poussé assez abondamment; mais ce tube datait de plus de *trois mois;* pendant ce laps de temps on n'avait transplanté le microbe sur aucun autre milieu, on ne l'avait fait passer par le corps d'aucun animal.

Nous avons d'abord pu constater que la culture était encore vivante; car tous les ensemencements que nous avions faits ont été fertiles; mais ce microbe paraissait avoir perdu une grande partie de sa virulence; inoculé aux animaux réceptifs en quantité relativement considérable, il ne les tuait pas à coup sûr; certains d'entre eux guérissaient; ceux qui succombaient ne présentaient dans leur sang qu'un petit nombre de vibrions, alors qu'il est établi que le vibrion virulent tue à coup sûr en moins de vingt-quatre heures et cela par une véritable septicémie.

Sans entrer ici dans le détail de ces tentatives préliminaires, nous tenons à dire que le pigeon, animal le plus sensible à cette infection, paraissait beaucoup plus réfractaire à notre microbe atténué que le cobaye.

On sait, d'autre part, qu'il est possible d'exalter la virulence du vibrion avicide [1], par l'inoculation dans la plèvre ou le péritoine du lapin, à un degré tel qu'aucune autre septicémie n'amène une mort aussi prompte. Or toutes nos tentatives pour obtenir l'exaltation de la virulence de ce microbe sont restées vaines : l'injection intra-pleurale tuait bien le cobaye; mais la culture obtenue avec le sang ou l'exsudat pleural de l'animal qui venait de succomber ne donnait guère un microbe plus virulent.

Après de nombreux essais, nous avons dû reconnaître que nous nous trouvions en présence d'une espèce de vibrio à virulence définitivement atténuée; nous étions ainsi amené à nous demander si cette variété de vibrion avicide possédait quelques propriétés biologiques qui permissent de la distinguer du microbe virulent.

Nous avons effectivement comparé des cultures de ce microbe faites par piqûre dans la gélatine avec celles d'un autre spécimen de vibrio très virulent que nous devions à l'obligeance de M. Gamaleïa, et nous avons pu constater qu'il y avait une différence considérable dans la rapidité avec laquelle se liquéfiait la gélatine. Le développement du microbe virulent se faisait beaucoup plus rapidement; et dans ce cas la liquéfac-

1. Gamaleïa. *Annales de l'Inst. Pasteur*, 1889

tion de la gélatine était bien plus prompte. Dans un tube renfermant une culture de cinq ou six jours, la moitié du cylindre de gélatine était liquéfiée par le microbe virulent, tandis que le microbe atténué n'en avait liquéfié qu'un mince anneau.

D'un autre côté, la morphologie des colonies isolées, étudiées sur plaques de gélatine, nous a appris quelques faits intéressants. On sait que M. Pfeiffer [1], en observant la forme des colonies, en a trouvé de très dissemblables, à tel point qu'il s'était demandé s'il avait bien eu affaire à une culture pure; or, en ensemençant divers milieux avec une de ces colonies et en refaisant de nouvelles plaques, il retrouvait cependant ces différentes variétés de colonies.

Nous avons cultivé comparativement trois échantillons de vibrio, que, pour la commodité, nous proposons de désigner de la manière suivante :

Vibrio A : échantillon non virulent donné par le professeur Straus.
Vibrio B : même microbe que A après plusieurs réensemencements et passages par le cobaye et le pigeon.
Vibrio C : vibrio virulent donné par M. Gamaleïa.

Le moment le plus favorable pour l'examen et l'étude des colonies isolées est du deuxième au quatrième jour; la colonie alors est complètement développée.

Voici ce que nous avons pu observer : Sur les plaques faites avec le vibrio A les colonies se présentent à l'œil nu sous forme de petits points arrondis, jaunâtres, opaques, apparaissant au bout de vingt-quatre à quarante-huit heures; dès ce moment on constate déjà un certain degré de liquéfaction de la gélatine. Examinées au microscope et à un faible grossissement, ces colonies, dès le deuxième jour, prennent une forme irrégulièrement arrondie, à bords déchiquetés, de couleur marron foncé. Le troisième jour, l'aspect

1. Pfeiffer. *Zeitschrift f. Hygiene*, t. VIII.

devient plus caractéristique : la colonie complète semble formée par trois zones concentriques; au centre la colonie microbienne même, entourée d'une seconde zone limpide, transparente, régulière, formant un halo brillant; enfin une troisième zone, moins nettement délimitée, un peu trouble, représentant la gélatine liquéfiée. En étudiant avec plus de détail la colonie microbienne, qui, dans son ensemble, est constituée par un amas de petites boules arrondies juxtaposées, donnant un peu l'aspect d'une fleur, on distingue un centre marron foncé, irrégulier, d'aspect granuleux, les granulations étant de dimensions assez considérables, et une périphérie brune, dessinant une ligne sinueuse, très irrégulière.

Les colonies obtenues avec le vibrio C se développent beaucoup plus rapidement, quoique la liquéfaction de la gélatine soit un peu plus tardive au début. Elles se présentent sous forme de sphères parfaitement régulières, à bords nettement circulaires, à contenu plus homogène et finement granuleux et d'une couleur jaune pâle. Parfois les limites de la colonie sont dessinées par un bord à double contour. Le halo que nous avons constamment observé dans la variété précédente faisait le plus souvent défaut. De plus, la peptonisation de la gélatine était beaucoup plus rapide.

Enfin, dans les plaques faites avec le vibrio B nous avons trouvé des colonies de l'un et l'autre des types précédents.

Sans aller jusqu'à affirmer que toutes les colonies obtenues avec les vibrions A et C répondent uniquement aux types que nous avons décrits, nous tenons à faire remarquer qu'elles s'y sont montrées avec une prédominance incontestable. Il ne convient peut-être pas d'attacher une trop grande importance à ces caractères différentiels; mais il est légitime de se demander s'il n'existe pas ici un rapport entre la forme des colonies et la virulence du microbe. Le fait d'avoir trouvé réunies dans la variété B les deux formes de colonies vient à l'appui de cette hypothèse, car le microbe avait sans doute subi une exaltation, faible il est vrai, de la virulence par les passages successifs aux animaux.

D'autre part, ce fait démontre bien, ainsi que l'avait de

son côté vu M. Pfeiffer, que les différentes formes de colonies appartiennent bien au même microbe et qu'il ne serait pas exact de considérer comme impure une culture qui renfermerait ces diverses variétés de colonies.

Ainsi, en résumé, d'un côté colonies de couleur marron, à bords irréguliers, sinueux, à aspect granuleux, avec liquéfaction lente de la gélatine, décrivant un halo brillant autour de la colonie (vibrio A); — de l'autre côté, colonies parfaitement arrondies, finement grenues, de couleur jaune clair avec liquéfaction rapide de la gélatine (vibrio C).

La première variété correspond au microbe non virulent, l'autre au vibrio virulent; la perte de la virulence tient probablement dans le cas particulier au vieillissement de la culture.

Nous pouvons encore, à propos de la morphologie du vibrion avicide, ajouter ce fait : le vibrio avicide se développe très abondamment dans le bouillon de thymus de veau; mais il ne s'y développe pas uniquement sous la forme de zooglées, c'est-à-dire d'accumulation de microbes emprisonnés dans une gangue gélatineuse, amorphe, mais aussi sous la *forme filamenteuse*. Les filaments sont extrêmement longs, formant de véritables amas pelotonneux, ressemblant aux cultures du charbon. Il ne s'agit pas de spirilles juxtaposées, car le filament est uniforme et rectiligne sur une assez grande étendue; il ne présente aucun étranglement et on ne voit rien qui rappelle la soudure des germes.

II

L'objet principal de ce travail est l'étude de la *vaccination chimique* contre le vibrio avicide. Cette vaccination est possible par les vaccins chimiques, ainsi que M. Gamaleïa l'a le premier montré; elle est presque mathématique; enfin elle est facile à contrôler, car le cobaye témoin meurt infailliblement en douze à vingt-quatre heures après inoculation de quelques gouttes d'une culture virulente. Ajoutons qu'il est aisé de se procurer des cultures très abondantes, surtout en cultivant

le vibrion dans le bouillon de pieds de veau, préparé suivant la formule de M. Gamaleïa [1].

Une culture ainsi préparée, chauffée à l'autoclave à 120° pendant une demi-heure, vaccine à coup sûr le cobaye (Gamaleïa). Si l'on soumet la culture à la distillation à basse température dans le vide, les produits volatils vaccinent également (Hernandez) [2]. Nous avons, d'autre part, constaté que la stérilisation des cultures par les essences, l'essence d'ail en particulier, ne diminue en rien leur propriété vaccinale.

Il en est de même encore des cultures filtrées à la bougie Chamberland ; mais comme les cultures dans le bouillon de pieds de veau sont épaisses, visqueuses, nous avons d'abord dû les filtrer sur papier, puis à la bougie ; nous nous sommes ensuite assuré par l'ensemencement que le filtrat était stérile. Ce filtrat ressemble au bouillon ordinaire ; il a cependant conservé l'odeur caractéristique du vibrion avicide ; il est très alcalin et ne donne de précipité ni par la chaleur ni par les acides minéraux. Tous les essais que nous avons faits nous ont montré que ce liquide filtré a conservé la propriété de vacciner. Il est moins toxique que la culture stérilisée non filtrée ; un cobaye à qui on injecte 6 centimètres cubes du filtrat sous la peau ne paraît pas malade, mais présente très rapidement une lésion, sorte d'eschare, au point de l'injection.

Nous avons aussi préparé un extrait glycériné, en appliquant le procédé de Koch à l'extraction des toxines, c'est-à-dire que nous avons ajouté à nos cultures 4 p. 100 de glycérine et réduit par évaporation au dixième du volume primitif. Nous avons ainsi obtenu un produit auquel nous proposons le nom de *vibrionine*.

Cette vibrionine est extrêmement toxique et elle est très difficile à manier précisément à cause de sa grande toxicité.

1. Les pieds de veau hachés sont chauffés avec trois fois leur poids d'eau à l'autoclave à 115° pendant deux heures. Puis on passe par le linge, on ajoute encore le même volume d'eau, 1 p. 100 de peptone et 1/2 p. 100 de sel marin ; on alcalinise par la potasse ; on chauffe une demi-heure à l'autoclave à 120° et on filtre sur le filtre de papier. On distribue alors ce bouillon dans des ballons, qu'on stérilise définitivement à l'autoclave.

2. *Bulletin de la Société de biologie*, juillet 1891.

Deux centimètres cubes injectés sous la peau suffisent d'ordinaire à tuer un cobaye de poids moyen. Lorsqu'on a soin de ne pas dépasser les doses maniables, on arrive à vacciner le cobaye très vite et très sûrement.

Nous demandons la permission d'ouvrir ici une parenthèse et d'indiquer rapidement les effets que nous avons obtenus avec cette vibrionine sur le cobaye tuberculeux. M. Gamaleïa a depuis longtemps signalé, on le sait, la susceptibilité extrême des cobayes tuberculeux pour le vibrion avicide; il était intéressant de voir comment ils réagiraient vis-à-vis de cette vibrionine.

Après avoir pris pendant plusieurs jours la température d'un cobaye manifestement tuberculeux (température qui oscillait entre 38°,2 et 38°,4), nous lui avons injecté un centimètre cube et demi de l'extrait glycériné. L'animal a présenté une réaction générale qui s'est traduite par une élévation de la température, laquelle au bout de quelques heures est retombée au-dessous de la normale. Ainsi l'injection a été faite à une heure et demie; la température était de 38°,4.

On notait à 2 h. 1/2. . . . . 39°,2.
— à 4 h. 1/2. . . . . 39°,3.
— à 6 heures. . . . . 37°,8.

Le lendemain l'animal avait succombé. A l'autopsie il n'existe aucune lésion locale au niveau du point d'injection ; mais le chancre tuberculeux est le siège d'une rougeur intense, d'un suintement très abondant, d'une exsudation croûteuse. Toute la chaîne des ganglions caséeux qui s'échelonnent au-dessus du chancre est tuméfiée; les ganglions sont noirs tant ils sont gorgés de sang. Les poumons remplis de masses caséeuses sont très congestionnés et cette hyperémie va jusqu'à l'hémorrhagie pulmonaire. Le foie, la rate et les capsules surrénales, tous organes farcis de tubercules, sont le siège d'une congestion intense.

Dans une autre expérience, nous avons cherché à comparer la toxicité de notre extrait glycériné chez le cobaye sain et chez le cobaye tuberculeux, en injectant à chacun un

centimètre cube et quart de vibrionine. Voici d'abord la marche de la température :

Cobaye normal........	39°	— 38°,8	— 37°,9.
— tuberculeux......	39°,7	— 39°,5	— 38°,6.

Le cobaye tuberculeux meurt au bout de trente-six heures, tandis que le cobaye sain reste bien portant. L'autopsie nous a montré des lésions périturberculeuses tout à fait analogues à celles que nous avons décrites ci-dessus.

Ainsi, chez le cobaye tuberculeux la vibrionine détermine une réaction à la fois locale et générale; cet extrait est beaucoup plus toxique pour le cobaye tuberculeux que pour le cobaye sain. Ce qui différencie l'action élective de cette vibrionine de la tuberculine, c'est le peu d'intensité de la réaction générale, de la fièvre.

Revenons à la vaccination.

Nous venons de montrer qu'il est facile au moyen des vaccins chimiques de rendre l'animal réfractaire au vibrion avicide; la culture stérilisée soit par la chaleur, soit par les essences, la culture filtrée à la bougie, les produits volatils, l'extrait glycériné renferment tous la substance vaccinale. Celle-ci supporte bien une température de 120° pendant une demi-heure; il s'agirait donc, semble-t-il, d'une substance résistante. Aussi était-il légitime d'espérer qu'ayant affaire à un produit stable, il serait possible, sinon d'obtenir la substance vaccinante à l'état de pureté, du moins d'obtenir quelques notions sur sa nature et de la caractériser par quelques réactions. C'est ce que nous avons essayé de faire.

La culture du vibrion avicide dans le bouillon de pieds de veau donne une réaction alcaline des plus prononcées; la culture, tout en ayant une odeur *sui generis* des plus marquées présente en outre une odeur ammoniacale; il suffit de chauffer la culture pour que des vapeurs d'ammoniaque s'en dégagent.

Cette alcalinité considérable du bouillon de culture nous a fait penser que la substance vaccinale était peut-être une base alcaloïdique; c'est de ce côté que nous avons d'abord dirigé nos recherches. Nous nous sommes servi pour cela de la méthode de M. Gautier. Après avoir par une évaporation légère

chassé la majeure partie de l'ammoniaque, nous avons traité notre milieu de culture par l'acétate de plomb, qui y a déterminé un précipité très abondant. Après filtration nous avons déplacé l'excès de plomb par une solution d'acide oxalique. Puis nous avons filtré notre liquide et évaporé lentement de façon à chasser les acides gras volatils; enfin pour conserver nos bases à l'état de sels, nous avions soin d'ajouter de temps en temps quelques gouttes de la solution d'acide oxalique. Lorsque notre liquide était réduit environ au dixième, nous avons traité par un lait de chaux très clair pour enlever la majeure partie, mais non la totalité de l'acide oxalique (il faut que le liquide reste légèrement acide); nous avons alors évaporé à siccité.

C'est avec le résidu ainsi obtenu que nous avons fait un grand nombre d'expériences. Lorsqu'on dilue ce produit avec un peu d'eau stérilisée et qu'on le neutralise avec une solution de carbonate de soude, on constate que cette dilution est bien tolérée par le cobaye, qui n'éprouve aucun phénomène d'intoxication et qui ne présente que très exceptionnellement d'accident local au niveau du point d'injection. Ce premier point est très intéressant à mettre en relief; car, ainsi que M. Gamaleïa l'avait montré, ainsi que M. Wolkow[1] l'a établi dans un récent travail très complet, les cultures du vibrion avicide sont extrêmement toxiques. Or, il semble résulter de nos recherches, que la précipitation par un sel de plomb débarrasse le milieu de culture de la majeure partie des substances toxiques. On obtiendrait ainsi une dissociation entre les substances vaccinantes et toxiques.

Le résidu ainsi préparé possède de remarquables propriétés vaccinales. Tous les essais que nous avons faits, et ils ont porté au moins sur une vingtaine de cobayes, ont donné des résultats positifs des plus nets. Nous avons commencé par injecter une dose du résidu tous les deux jours, parfois chaque jour, sous la peau du cobaye, renouvelant cette injection cinq, quatre, trois, deux fois seulement. Toujours les animaux ont résisté à une dose de vibrio virulent double et triple de la

(1). *Arch. de méd. expérimentale* (1892).

dose mortelle. Les cobayes ont supporté cette dose énorme sans en être sensiblement incommodés; ils présentaient à peine un peu d'œdème au point d'inoculation et étaient complètement rétablis dès le lendemain.

Nous sommes même arrivé dans deux tentatives à vacciner le cobaye après *une* seule injection de notre produit; il a été contrôlé au bout de vingt-quatre heures avec plein succès.

Nous avons enfin cherché si cet extrait ne possédait pas la propriété de guérir l'infection vibrionienne; nous avons pour cela injecté à un cobaye quelques gouttes de notre culture virulente et un quart d'heure après la substance vaccinale; l'animal a succombé, mais après une survie de six heures sur le témoin.

En présence de résultats aussi nets, nous nous sommes demandé si une substance quelconque entrant dans la composition de notre milieu de culture ne possédait pas également des propriétés immunisantes. A cet effet, nous avons fait quelques tentatives de vaccination avec une solution de chlorure de sodium stérilisée, avec un extrait concentré de bouillon de pieds de veau non ensemencé; aucun de ces produits ne vaccine. C'est donc bien aux échanges nutritifs corrélatifs de la vie du vibrio, c'est aux sécrétions du microbe qu'appartient le pouvoir de conférer l'immunité. Cette immunité est acquise très rapidement; deux ou trois jours, un jour même après l'introduction des substances vaccinantes, on peut constater l'état réfractaire des animaux immunisés. Ces faits démontrent péremptoirement qu'il n'est point besoin d'attendre quinze jours, ni même huit jours pour obtenir l'immunité, ainsi que certains auteurs l'avaient pensé.

Ajoutons que l'immunité que nous avons ainsi conférée à des cobayes est très persistante; au bout de trois mois et même au bout de six mois nous avons soumis des cobayes vaccinés à un nouveau contrôle par des doses considérables de vibrio virulent; ils ont parfaitement résisté.

Jusqu'ici les résultats positifs ont été très nets; mais en poursuivant l'extraction des bases par la méthode de M. Gautier, nous sommes arrivé à des constatations négatives, dont l'importance ne saurait être méconnue. Nous avons repris en

plusieurs temps notre résidu par l'alcool absolu en triturant avec soin le magma produit par l'alcool; nous avons fait quelques recherches avec cet extrait alcoolique après avoir chassé l'alcool par évaporation. D'autre part nous avons continué l'extraction des bases en traitant par un mélange de deux parties de craie avec une partie de chaux éteinte ; il se dégage ainsi de l'ammoniaque. Nous avons ensuite repris ce magma par l'alcool à 85° bouillant, puis filtré; dans ce filtrat nous avons précipité la chaux par l'acide oxalique, et après nouvelle filtration nous avons neutralisé ce filtrat alcoolique par une ou deux gouttes d'acide chlorhydrique pur. Après évaporation de l'alcool, on doit obtenir les chlorhydrates des bases, que l'on purifie par le traitement avec le bichlorure de mercure et l'hydrogène sulfuré.

Sans entrer dans le détail fastidieux des nombreuses tentatives de vaccination que nous avons faites, qu'il nous suffise de dire qu'aucun des animaux n'a été vacciné par nos extraits alcooliques. Tous les animaux sont morts, parfois avec un léger retard sur le témoin; fréquemment l'ensemencement du sang nous a fait constater un nombre moindre de colonies; c'est à peine si un cobaye sur dix environ a survécu. Et cependant nous avons eu soin de soumettre certains animaux pendant longtemps à l'injection de ces substances; nous avons pratiqué jusqu'à 7 injections au même cobaye, attendu quinze jours avant de les contrôler : nous avons toujours obtenu les mêmes résultats négatifs.

Il convient d'ajouter que nous avons complété nos recherches en faisant des essais avec les parties non solubles dans l'alcool; jamais nous n'avons réussi à vacciner un cobaye.

Nous sommes donc obligé de conclure que *l'alcool altère*, *décompose*, *détruit la substance vaccinale*.

Pour vérifier l'action de l'alcool sur le vaccin, nous avons procédé encore d'une façon différente. Une culture abondante de vibrio dans le bouillon de pieds de veau est évaporée à siccité; ce résidu sec vaccine parfaitement. Une partie de ce résidu sec est traitée par l'alcool absolu légèrement acidulé par l'acide chlorhydrique, l'autre partie est traitée par l'alcool à 72°. L'alcool absolu ne dissout qu'une

faible partie de ce résidu; l'alcool étendu en dissout, au contraire, la majeure partie. Nous avons cherché à purifier, jusqu'à un certain point, ces produits par des précipitations successives par l'alcool absolu et des redissolutions par l'alcool étendu. Or *ni l'un ni l'autre de ces extraits alcooliques ne vaccine*.

Voici d'ailleurs le bilan de nos expériences, faites en variant le nombre d'injections et en restant autant que possible au-dessous de la dose toxique (car il nous est arrivé de temps en temps de perdre un animal par intoxication). Sur sept cobayes traités par l'extrait alcoolique à 72° un seul a résisté à l'infection, un est mort intoxiqué, cinq sont morts d'infection vibrionienne, parfois avec un léger retard sur le témoin. D'autre part, de sept cobayes traités avec les substances solubles dans l'alcool absolu acidulé, six sont morts de septicémie vibrionienne, un seul a survécu après avoir, toutefois, présenté le tableau complet de la maladie.

Ajoutons que nous avons mis à part le résidu insoluble dans l'alcool, et que plusieurs expériences nous permettent d'affirmer que ce résidu ne possède aucun pouvoir immunisant.

Ces résultats, quoique négatifs, n'en sont pas moins instructifs; ils montrent avant tout que l'alcool est loin d'être toujours un réactif inoffensif pour les substances vaccinales. Ce point mérite d'être mis en relief, car dans nombre de recherches sur les toxines et les vaccins chimiques, c'est la précipitation par l'alcool qui a été le premier temps des manipulations. Dans notre cas particulier, force est de reconnaître que l'alcool annihile ou atténue dans une très large mesure la propriété vaccinale de nos produits; car ni les substances solubles dans l'alcool, ni les substances qui y sont insolubles ne vaccinent après l'intervention de ce réactif.

Il faut donc user avec précaution de ce réactif dans les recherches sur les produits bactériens. Si dans notre cas il a détruit le vaccin, ne sait-on pas que dans d'autres cas, comme l'ont montré par exemple les recherches de MM. Bouveret et Devic[1] sur la tétanie d'origine gastrique, l'alcool est capable

1. *Revue de médecine*, 1892. V. aussi GAMALÉIA. *Les poisons bactériens* in Bibliothèque médicale Charcot-Debove (1892).

de déterminer la formation de produits vraisemblablement alcaloïdiques et d'une extrême toxicité?

III

Poursuivant notre but et cherchant à nous rapprocher le plus possible de la substance vaccinale, nous nous sommes adressé à une méthode où l'alcool n'intervient à aucun moment. Nous avons eu recours à la précipitation par le sulfate d'ammoniaque.

Voici la technique que nous avons suivie. Après avoir fait évaporer à siccité un litre environ d'une culture de vibrio dans le bouillon de pieds de veau, nous avons repris le résidu par une solution de chlorure de sodium au dixième, préalablement filtrée, puis stérilisée à l'autoclave. Cette opération a été faite plusieurs fois, laissant l'extraction des produits se faire lentement pendant vingt-quatre heures. On obtient ainsi un liquide trouble, filtrant très difficilement sur le papier et donnant un filtrat trouble. Pour remédier à ce petit inconvénient nous avons clarifié par le blanc d'œuf et nous avons eu soin de nous assurer que cette opération ne détruit pas le pouvoir vaccinant.

Puis nous avons ajouté à ce liquide du sulfate d'ammoniaque en excès, qui y détermine un abondant précipité; par la filtration nous avons séparé ce précipité floconneux, blanc grisâtre, réservant le liquide filtré pour des recherches ultérieures. Le précipité est redissous par l'eau salée, reprécipité par le sulfate d'ammoniaque deux ou trois fois, de manière à avoir un produit aussi pur que possible, enfin soumis à la dialyse, de manière à nous débarrasser, sinon de la totalité, du moins de la majeure partie du sulfate d'ammoniaque. Ce qui reste sur le dialyseur est redissous dans l'eau salée, puis filtré. Remarquons que cette substance est insoluble dans le carbonate de soude.

Le liquide ainsi obtenu ne donne de précipité ni par l'ébullition, ni par les acides minéraux, ni par l'acide acétique. L'alcool y détermine par contre un abondant précipité, ainsi que le ferrocyanure de potassium et l'acide acétique à chaud;

la réaction xantho-protéique et celle du biuret sont très nettes.

Nous sommes ainsi arrivé à extraire de notre culture un corps qui présente un certain nombre des réactions qui servent à caractériser les albuminoïdes.

D'autre part, ainsi que nous l'avons dit, nous avions gardé les parties qui sont solubles dans le sulfate d'ammoniaque en excès. Après avoir concentré ce liquide par évaporation, nous avons séparé l'acide sulfurique par un lait de baryte et chassé l'excès de baryte par un courant d'acide carbonique, puis nous avons évaporé ce produit à consistance sirupeuse, ce qui nous a permis de chasser l'ammoniaque.

Nous étions ainsi en possession de deux produits, l'un renfermant les principes non précipitables par le sulfate d'ammoniaque en excès, l'autre contenant les substances précipitées par ce réactif.

Le premier de ces produits nous a paru très toxique; deux des cobayes en expérience sont morts empoisonnés; aucun de ceux que nous avons cherché à vacciner n'a résisté à l'infection vibrionienne.

Par contre, nous avons presque constamment réussi à vacciner les cobayes par les substances précipitables par le sulfate d'ammoniaque. Mais cette action vaccinante est moins prompte à se manifester et, pour obtenir une vaccination solide, il est bon de faire trois injections à des intervalles de deux jours. Il faut d'ailleurs reconnaître que la vaccination est moins sûre qu'avec l'extrait que nous avons préparé après précipitation par l'acétate de plomb; nous avons même eu à enregistrer quelques insuccès.

Il existe néanmoins, d'une façon incontestable, un produit qui possède un certain nombre de réactions des substances albuminoïdes et qui vaccine. Ces propriétés ne dépendent pas du milieu de culture, car nous avons cultivé le vibrio dans un bouillon qui ne renferme pas d'albuminoïdes et dont voici la composition :

Eau.	1000 gr.
Glycérine	40 —
Sel marin.	5 —
Extrait de Liebig.	5 —

Dans ce milieu la culture est moins abondante; mais après évaporation et sursaturation par le sulfate d'ammoniaque, on trouve que le précipité ainsi obtenu vaccine encore fort bien.

Si nous résumons ces recherches sur les substances vaccinantes du vibrion avicide, nous devons d'abord constater que nous ne sommes pas arrivé à isoler le vaccin. Néanmoins, grâce au contrôle expérimental après chaque nouvelle intervention d'un corps chimique, nous avons pu le suivre aussi loin que possible et nous avons trouvé ce fait intéressant que l'alcool détruit la substance vaccinale.

D'un autre côté, il résulte de nos recherches qu'il existe vraisemblablement plusieurs substances vaccinantes, qu'il serait téméraire de ranger dans tel ou tel groupe bien défini; il vaut mieux, dans l'état actuel des choses, se borner à les caractériser par leurs réactions; il y a une substance qui n'est pas précipitée par l'acétate de plomb; il y a une substance qui, précipitée par le sulfate d'ammoniaque, présente un grand nombre de réactions des albuminoïdes; il existe, en outre, une substance volatile (Gamaleïa et Hernandez[1]).

IV

Il nous a également paru intéressant d'étudier l'action physiologique des poisons du vibrio avicide, en envisageant la question à un point de vue tout différent de celui qui a guidé les recherches de M. Wolkow[2]. Nous avons procédé, comme l'a fait M. Gamaleïa dans l'étude de différents poisons bactériens (diphtérie, choléra), en cherchant à dissocier les effets des poisons par le chauffage.

On tend à admettre actuellement que le poison primitif, celui qui est capable de reproduire chez l'animal la plupart des symptômes de la maladie même, est un poison peu résistant, qui se détruit ou se décompose à une température supérieure à 60°. D'autre part, on admet l'existence d'un poison secondaire supportant les températures élevées (100° à 120°)

1. *Bull. de la Soc. de biol.*, 1891.
2. *Arch. de méd. exp.*, 1892.

et acquérant peut-être par l'action de cette température élevée un certain nombre de ses propriétés.

Ces deux poisons à effets souvent différents peuvent-ils être mis en évidence dans les cultures du vibrion avicide? C'est ce que nous montreront les expériences dont nous allons ici consigner les résultats.

Pour l'étude de cette toxicité, nous avons eu recours au lapin et nous avons injecté dans les veines les substances dont nous voulions constater les effets. Nous n'avons pas tardé à nous apercevoir que le poison le plus intéressant était celui qui se détruisait à une température peu élevée (60° par exemple). Comme le vibrion avicide résiste mal à la chaleur, il est facile de stériliser une culture sans dépasser la température de 55°.

Nous avons pris une culture âgée de trois semaines, ayant par conséquent déjà acquis un haut degré de toxicité, et nous l'avons plongée pendant une heure dans un bain-marie chauffé à 55° ou 60°, sans jamais dépasser cette température. Le lendemain nous l'avons encore soumise pendant une heure à la même température et nous nous sommes assuré par l'ensemencement que la culture était stérilisée.

Nous en avons injecté dans les veines de l'oreille des lapins des doses massives variant entre 10 et 20 centimètres cubes. Dans ces conditions l'animal succombe dans un temps qui varie entre dix-huit et trente-six heures et qui rarement atteint quarante-huit heures.

Tous les animaux ont présenté les symptômes suivants. La diarrhée a été constante, dans plusieurs cas elle s'est montrée extrêmement abondante; elle s'installe une heure ou deux après l'injection, augmente progressivement d'intensité et persiste jusqu'à la mort. Cette diarrhée s'accompagne parfois au début de polyurie; l'examen de l'urine ne nous a pas permis d'y déceler l'existence ni d'albumine ni de sucre; par contre, il y avait excès de sels (carbonates et phosphates). D'autre part, les phénomènes nerveux d'intoxication ont été des plus manifestes : l'animal est prostré, immobile, se blottit dans un coin, indifférent aux excitations, ne fuyant pas quand on le pince. Peu de temps avant la mort,

nous avons dans plusieurs cas noté un état parétique du train postérieur. Jamais nous n'avons observé de convulsions, ni relevé de troubles oculo-pupillaires. Les phénomènes d'excitation manquaient constamment; au contraire, il était de règle de constater un état apathique, soporeux, une tendance à la somnolence. La dyspnée a été fréquemment notée. L'influence des toxines vibrioniennes sur la marche de la température est intéressante à étudier. Presque constamment il y a eu abaissement et même abaissement notable de la température; celle-ci tombait de 38°,5 ou 39° à 37°, 36°,6 et même à 35°,2. La chute de la température est graduelle; elle suit une marche parallèle aux progrès de l'intoxication; elle s'accentue jusqu'à la mort.

Une seule fois nous avons observé une hyperthermie considérable; la température est montée à 41°,2, et cela pendant les deux premières heures qui ont suivi une injection de vingt centimètres cubes. Malheureusement cette observation est incomplète, car l'animal n'a pas été suivi pendant la nuit; il est mort le lendemain matin, dix-huit heures après l'injection; il nous est donc impossible d'affirmer si l'hyperthermie a persisté ou si la mort a été précédée d'un abaissement de la température, fait qui paraît être la règle. D'ailleurs dans aucun cas nous n'avons noté d'hyperthermie passagère, même pas pendant les premières heures après l'injection.

Il faut encore signaler la perte rapide de poids qu'entraîne la diarrhée; nos lapins ont maigri dans ce court laps de temps de 350 grammes à 600 grammes.

Quant aux lésions que nous avons relevées en faisant l'autopsie, elles ont porté sur le système vasculaire et surtout sur l'intestin. Nous avons noté, en effet, une dilatation considérable des vaisseaux superficiels et divers foyers hémorrhagiques, ecchymoses sous-péricardiqnes et d'une façon presque constante des îlots d'apoplexie pulmonaire et un épanchement sanguin dans la gaine des psoas.

Les lésions intestinales n'ont jamais fait défaut; mais elles se sont montrées à des degrés très variables, depuis la simple congestion jusqu'à la teinte hortensia de l'intestin des cholériques; l'hyperémie allait parfois jusqu'à l'hémorrhagie.

Dans aucun cas il n'y avait d'altérations des plaques de Peyer ni de lésions ulcéreuses. Le contenu intestinal était ou séreux ou muqueux, souvent visqueux, de couleur blanchâtre ou jaunâtre. Le gros intestin était distendu par une purée diarrhéique, d'ordinaire très abondante; mais il n'existait pas de lésions de la muqueuse.

Les viscères abdominaux (foie, rate, reins) ne nous ont pas paru présenter d'altérations macroscopiques.

Toute différente, moins intéressante, moins spécifique en quelque sorte est l'action des toxines du vibrio qui ont été soumises à une température de 120°. Tout d'abord ce poison est beaucoup moins toxique et la dose de 15 à 20 centimètres cubes qui a été constamment mortelle, lorsque les cultures avaient été chauffées à 55° seulement, est insuffisante à tuer le lapin, lorsque les cultures ont été chauffées à 120°. L'animal, dans ces conditions, est à peine malade; les phénomènes nerveux sont moins accusés; la diarrhée fait à peu près défaut; la température, loin de subir un abaissement, s'élève régulièrement d'un degré environ pendant les premiers jours après l'injection; exceptionnellement elle tombe un peu au-dessous de la normale; l'animal maigrit de 200 grammes, mais ne tarde pas à se remettre; au bout de trois ou quatre jours il peut être considéré comme guéri.

Ainsi il est manifeste que tandis que les toxines qui ont été soumises à une température de 120° sont relativement peu toxiques, les cultures chauffées à 55° seulement reproduisent en grande partie le tableau clinique et les lésions nécroscopiques de la maladie vibrionienne.

A ce point de vue le vibrio avicide prête aux mêmes considérations que celles qu'a développées M. Gamaleïa[1] à propos du choléra et on ne saurait être trop frappé de l'analogie entre les effets physiologiques produits par les toxines de ces deux microbes.

Il nous a paru intéressant de nous demander si l'injection préalable des cultures chauffées à 120° rendait l'animal moins

1. *Arch. de méd. expérimentale.* 1892.

sensible aux toxines chauffées à 55°. A ce point de vue nos recherches sont incomplètes; toutefois il nous a semblé que cette influence était à peu près nulle, ainsi qu'il résulte de l'expérience suivante. Un lapin pesant 2 250 grammes, ayant 38°,3 de température, reçoit une première injection de 18 centimètres cubes de culture chauffée à 120°; la température s'élève d'abord à 39°,2 pour tomber le lendemain à 37°,6; l'animal est souffrant pendant quelques jours; il maigrit, son poids tombe à 1 900 grammes. Le quatrième jour, deuxième injection de 10 centimètres cubes du même bouillon; on n'observe ni diarrhée ni phénomènes nerveux. Le lendemain l'animal se remet; la température est redevenue normale (38°,8). Trois jours après la seconde injection, on injecte 10 centimètres cubes d'une culture chauffée à 55°. Une heure après, miction, défécation, puis diarrhée abondante; abaissement de la température à 37°,9. Mort dix-huit heures après l'injection (on n'a pas pris la température avant la mort). A l'autopsie nous retrouvons toutes les lésions que nous avons énumérées plus haut.

En variant nos expériences de différentes manières, nous avons pu nous rendre compte que l'injection de faibles doses de cultures stérilisées soit à 55°, soit à 120° dans le système circulatoire, n'incommodaient guère le lapin. Ainsi nous avons pu injecter de deux en deux jours, pendant une quinzaine de jours, à un lapin 2 et même 2 centimètres cubes et demi; l'animal supporta bientôt des doses progressivement croissantes jusqu'à 10 centimètres cubes, dose que nous savons ne pas être mortelle : ce lapin avait ainsi reçu environ 35 centimètres cubes de culture stérilisée. L'animal ainsi préparé a bien résisté à l'injection intra-veineuse de 10 centimètres cubes d'une culture très virulente, dose qui a rapidement tué le lapin témoin.

Cet animal était ainsi vacciné contre le vibrio; pour fortifier son immunité, nous avons continué à lui injecter de temps en temps des vaccins chimiques. Le lapin a fini par se remettre complètement et a repris son poids primitif.

Ce fait est intéressant, car, on le sait, M. Gamaleïa n'avait pas réussi à conférer au lapin l'immunité par les vaccins chi-

miques. Cette vaccination du lapin trouvera son application dans le chapitre suivant où nous nous proposons d'étudier les propriétés vaccinales et curatives du sérum d'animal immunisé. Il faut toutefois reconnaître que cette vaccination du lapin est loin d'être chose facile; nous n'avons pas toujours réussi à l'obtenir. Un certain nombre de lapins ont succombé lors du contrôle; il existait dans ces cas fort peu de microbes dans le sang. Nous avons d'ailleurs cherché à vacciner le lapin soit par de faibles doses de cultures vivantes, soit par nos vaccins chimiques diversement préparés. Injectées sous la peau, toutes ces substances déterminaient de graves lésions locales; elles amenaient souvent une cachexie à marche lente et progressive entraînant la mort. Pour arriver à vacciner le lapin, il convient de procéder de préférence par l'injection de faibles doses (2 centimètres cubes) répétées souvent et à des intervalles assez éloignés.

Avant de terminer cette étude sur les effets des poisons vibrioniens, nous devons dire quelques mots sur les cultures du vibrio dans le bouillon de thymus. MM. Brieger, Kitasato et Wassermann avaient été amenés à se servir de ce milieu dans le but d'atténuer la toxicité de leurs cultures, et ils auraient réussi pour un certain nombre d'eux.

Lorsqu'on sème dans du bouillon de thymus le vibrion avicide, on obtient une culture extrêmement abondante, dans laquelle le microbe, ainsi que nous l'avons dit, revêt la forme filamenteuse. Si l'on injecte trois ou quatre gouttes de cette culture sous la peau d'un cobaye, celui-ci meurt de septicémie en dix-huit à vingt heures et à l'autopsie on trouve, en dehors des lésions classiques, une hypertrophie de la rate, une congestion des poumons et des capsules surrénales. Dans le sang les microbes sont plus gros et plus trapus que d'ordinaire. Cette culture dans le bouillon de thymus vaccine à coup sûr; mais elle est toxique et amène une cachexie à marche rapide. L'injection intra-veineuse de 5 centimètres cubes de cette culture chauffée à 55° à un lapin pesant 1 960 grammes a amené au bout de onze jours la mort du lapin qui ne pesait plus que 1 355 grammes. La même dose de la culture chauffée à 120°

tuait le lapin en vingt jours; son poids était tombé de 2 060 à 1 365 grammes.

Ainsi dans le bouillon du thymus, les cultures du vibrio ne perdent rien de leur toxicité; celle-ci semble peut-être même s'être plutôt accrue.

V

Nous nous proposons d'étudier ici les effets du sérum sanguin sur la marche de l'infection vibrionienne, en comparant l'action du sérum d'animaux normaux à celle du sérum d'animaux rendus réfractaires. Nous ne reviendrons pas ici sur la valeur du sérum comme milieu de culture. MM. Behring et Nissen [1] ont montré, en effet, que tandis que le microbe se développe bien dans du sérum normal, il ne pousse pas dans le sérum d'animal immunisé. Nous nous bornerons à rechercher le pouvoir vaccinal et curatif du sérum; rappelons encore une fois que nous n'avons jamais obtenu la guérison au moyen des vaccins chimiques.

Nous nous sommes servi du sérum de sang de cobayes et de lapins; voici nos résultats qui ont déjà été communiqués à la Société de biologie [2].

Le sérum de cobayes ne nous a jamais donné des résultats positifs, que nous nous soyons servi de cobayes normaux ou vaccinés; mais il est difficile de se procurer une quantité notable de sérum et celui que nous avions recueilli était teinté en rouge par l'hémoglobine, circonstance défavorable à l'étude de son pouvoir curateur. Nous nous sommes donc surtout attaché à étudier l'action du sérum du lapin sur le cobaye; cet animal, nous le rappelons, est très sensible au vibrion avicide; avec une injection sous-cutanée de trois gouttes de la culture dont nous nous servions, l'animal succombe constamment à la septicémie vibrionienne en douze à vingt heures.

Pour nous rendre compte à la fois du pouvoir vaccinal et

1. *Zeitschrift f. Hygiene*, t. VIII.
2. *Bull. de la Soc. de biologie* (juillet 1892).

curateur du sérum, voici comment nous avons procédé : chaque expérience comprenait deux séries de trois cobayes; l'une des séries devait être traitée par le sérum normal, l'autre par le sérum de lapin immunisé; enfin un septième cobaye servait de témoin.

Le premier jour on injectait à un cobaye de chaque série 5 centimètres cubes de sérum soit sous la peau, soit dans le péritoine. Le lendemain ou le troisième jour, on injecte aux deux autres cobayes de chaque série la même quantité de sérum à l'un sous la peau, à l'autre dans le péritoine. Tous ces six cobayes plus le témoin avaient été, un quart d'heure environ avant l'injection du sérum, inoculés avec trois gouttes (dose mortelle) d'une culture virulente du vibrion avicide sous la peau. Nous avons eu soin de choisir ce mode d'inoculation et non l'inoculation intra-péritonéale, espérant donner plus de valeur à nos résultats, puisque nous avons ainsi supprimé l'action directe du sérum sur le microbe. Les cobayes traités par le sérum normal sont morts en même temps que le témoin ou après une courte survie; il faut faire exception pour un cobaye qui avait reçu le sérum normal vingt-quatre heures avant le contrôle et qui a résisté.

Les cobayes traités par le sérum d'animal immunisé ont tous résisté; on peut même employer le mot *guéri*, car tous les animaux avaient présenté les premiers symptômes de la maladie vibrionienne (empâtement et œdème au point d'inoculation).

Dans une autre série d'expériences les résultats ont été beaucoup moins nets; il est vrai qu'ils ne sont nullement contradictoires avec ceux que nous venons d'énoncer. Pour expliquer cette différence dans nos résultats, nous pouvons invoquer plusieurs arguments. Le sérum que nous avions recueilli était fortement teinté en rouge, condition défavorable à l'étude du pouvoir curateur. De plus ces expériences avaient été faites durant le mois de juillet par une température exceptionnellement élevée, circonstance propice à l'altération rapide du sérum, que nous avons été obligé de conserver dans l'eau glacée. Dans cette seconde expérience, tous les animaux qui avaient été traités par le sérum de lapin

normal sont morts à peu près en même temps que le témoin ; des cobayes traités par le sérum de lapin immunisé, un seul a guéri ; l'un a présenté une survie de douze à quinze heures sur le témoin ; le troisième est mort à peu près en même temps que lui.

Ces expériences démontrent nettement l'inefficacité du sérum de lapin normal, quoique cet animal soit naturellement assez réfractaire au vibrion avicide. Nous ne voulons pas insister sur l'action du sérum de cobayes, n'ayant eu que des résultats négatifs, auxquels il ne faut pas attacher une trop grande importance.

Par contre, il est hors de doute que le *sérum de lapin immunisé possède à la fois des propriétés vaccinales et curatives.* Il nous a paru intéressant de signaler la possibilité de guérir par cette méthode une infection septicémique à marche aussi rapide et à issue aussi constamment fatale.

VI

Nous pouvons résumer de la manière suivante les résultats que nous avons obtenus.

I. — Le vibrion avicide peut perdre irrémédiablement sa virulence, sans qu'il soit possible de l'exalter à nouveau par les procédés connus et cela sans doute par le fait du vieillissement.

La culture atténuée donne naissance à des colonies dont la forme diffère notablement de celles des colonies que donne le vibrion avicide virulent : dans le premier cas on a des colonies de couleur marron, à bords irréguliers, sinueux, à aspect granuleux, entourées d'un halo brillant et déterminant une liquéfaction lente de la gélatine ; dans le second cas on a des colonies parfaitement arrondies, finement grenues, d'un jaune clair et qui liquéfient rapidement la gélatine.

Cette variété des formes de colonies ne doit pas étonner outre mesure, puisque nous savons que le vibrion avicide est un microbe polymorphe. Ceci est tellement vrai qu'en culti-

vant le vibrio dans le bouillon de thymus nous avons observé une forme filamenteuse du microbe.

II. — La vaccination chimique contre le vibrio est facile à obtenir. On la réalise avec des cultures stérilisées par la chaleur, par les essences, par la filtration à la bougie, avec l'extrait glycériné des toxines, avec les produits volatils.

En traitant la culture par la méthode de M. Gautier pour l'extraction des bases (acétate de plomb, acide oxalique, etc.), on obtient avant l'intervention de l'alcool un produit à peine toxique, permettant de vacciner le cobaye, même après une seule injection et en vingt-quatre heures. L'immunité est ainsi acquise très rapidement; elle est persistante.

L'alcool atténue et parfois annihile complètement la propriété vaccinale; la substance vaccinale est détruite ou décomposée par l'alcool.

III. — Les cultures du vibrion avicide renferment une substance qui est précipitable par le sulfate d'ammoniaque, qui présente la plupart des réactions des albuminoïdes, et qui possède également des propriétés vaccinales.

IV. — Lorsqu'on stérilise les cultures du vibrio sans dépasser la température de 60°, l'injection intra-veineuse donne naissance chez le lapin à des phénomènes d'intoxication (prostration, diarrhée, hypothermie, lésions) qui rappellent sensiblement le tableau clinique et les lésions de la maladie vibrionienne. Les cultures chauffées à 120° donnent lieu à des phénomènes toxiques beaucoup moins nets et différents des précédents.

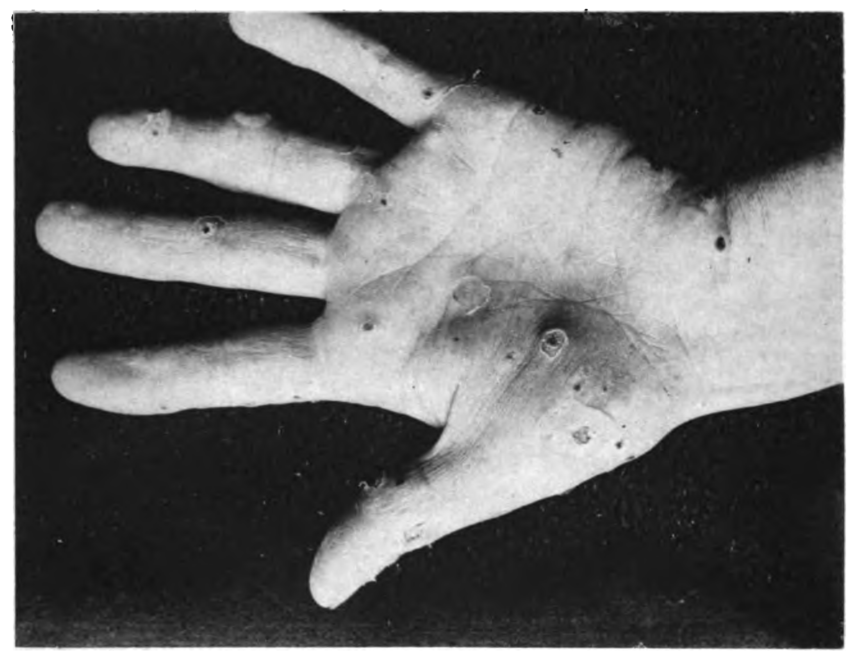
Enfin l'injection intra-veineuse de ces cultures stérilisées à faibles doses souvent répétées nous a permis de vacciner le lapin et par conséquent nous a donné le moyen d'étudier l'action antitoxique du sérum de lapin immunisé.

V. — Le sérum d'animal immunisé vaccine le cobaye et guérit l'animal infecté, tandis que le sérum d'animal normal n'a guère de pouvoir vaccinal et aucune vertu curative.

En terminant ce travail, nous tenons à rappeler l'étroite parenté, sinon peut-être l'identité qui existe entre le vibrion avicide et le vibrion cholérique, tel que nous avons appris à le connaître d'après les dernières recherches. Cette parenté avait été depuis longtemps signalée par M. Gamaleïa, et d'un récent mémoire de M. Vincenzi [1] il résulte que le vibrion cholérique très virulent présente les plus grandes analogies avec le vibrion avicide. Un certain nombre de résultats obtenus par M. Vincenzi concordent parfaitement avec ceux que nous avons obtenus de notre côté avec le vibrion avicide. Étant donné cette similitude, il devient fort probable qu'une grande partie de nos résultats sont applicables au vibrion cholérique, ce qui donnera peut-être un certain intérêt au présent mémoire [2].

Nous prions encore une fois M. le professeur Straus, dans le laboratoire duquel ce travail a été fait, d'agréer l'expression de nos plus sincères remerciements.

1. *Arch. per le scienze mediche* (1892).
2. M. Sartchenko, dans un récent mémoire publié dans le *Vratch* a décrit le vibrion avicide, qu'il a trouvé dans l'intestin des cholériques.





G. Masson Editeur. Héliotypie H Racle Paris

IV

DES

HIDROSADÉNITES SUPPURATIVES DISSÉMINÉES

Par M. **William DUBREUILH**

Agrégé à la Faculté de médecine de Bordeaux, chargé du cours de Dermatologie.

PLANCHE I

Ainsi que le font remarquer MM. Besnier et Doyon, dans une note à leur traduction des Leçons de M. Kaposi, la pathologie des glandes sudoripares est fort mal connue[1]. Cela tient à ce que la plupart de leurs altérations les détruisent très promptement dans leur totalité et envahissent de bonne heure les tissus et les organes voisins. On ne peut reconnaître d'une façon certaine le point de départ de la maladie que par l'examen microscopique de la lésion prise tout à fait au début de son évolution. Or à ce moment la lésion est extrêmement petite, n'est pas remarquée par le malade à qui elle ne cause aucune gêne, et ne peut être reconnue par le médecin que s'il la recherche. Aussi ne peut-on obtenir de pièces anatomiques propres à cette étude que par l'excision sur le vivant, ce qui n'est pas toujours possible.

La question des hidrosadénites[2] n'est pas nouvelle et l'on cite généralement à ce propos Velpeau, Verneuil et Bazin. Velpeau a bien décrit des abcès tubériformes de l'aisselle et du sein, mais sans parler des glandes sudoripares.

1. *Trad. de* KAPOSI, 2e édition, tome I, p. 185.
2. La racine ἵδρως, sueur, au génitif ἵδρωτος devrait donner hidrotadénite, ce qui est peu euphonique. En partant de ἵδρωσις qui a la même signification, on a hidrosadénite; c'est le mot qui a été adopté par M. Verneuil. Hidradénite est moins correct, hydrosadénite est un barbarisme.

M. Verneuil en 1857 d'abord, puis dans un mémoire étendu publié en 1864 et 1865[1], a étudié les abcès sudoripares de l'aisselle, de l'anus, de l'aréole du sein et du conduit auditif externe. Il y rattache certains abcès dermiques observés en diverses régions chez des adultes et des enfants. Mais, si l'étude clinique est aussi complète que possible, on n'y trouve aucune donnée anatomique. C'est de par la clinique seule que M. Verneuil a localisé ces abcès dans les glandes sudoripares, et si, depuis lors, personne n'a songé à contester l'interprétation qu'il en a donnée, personne non plus, que je sache, n'en a fourni la démonstration anatomique; pas même Escherich qui a attribué aux glandes sudoripares les abcès multiples des nouveau-nés.

Bazin[2] n'a fait qu'appliquer à des lésions différentes les idées de M. Verneuil. C'est ainsi qu'il qualifie d' « hidrosadénite syphilitique » ce qu'il avait déjà décrit sous le nom de syphilides gommeuses. De même il considère comme des hidrosadénites scrofuleuses, ce que nous appelons maintenant des gommes tuberculeuses de la peau. Mais pas plus que M. Verneuil il ne fournit la moindre preuve anatomique de cette localisation des lésions.

Depuis cette époque relativement éloignée la question est restée absolument stationnaire et tous les traités classiques de chirurgie ou de dermatologie, français ou étrangers, quand ils font tant que de mentionner les hidrosadénites, reproduisent la description de Verneuil et rien de plus. Cependant depuis deux ou trois ans la question est entrée dans une nouvelle phase avec les travaux de Giovannini, Barthélemy, Bronson et Fordyce, Pollitzer.

La première observation d'hidrosadénite phlegmoneuse disséminée où j'ai trouvé une étude anatomique démonstrative est celle de Giovannini[3].

Il s'agit d'une femme de 45 ans qui dans la convalescence d'une maladie fébrile que l'auteur pense avoir été une fièvre

1. A. Verneuil, *De l'hidrosadénite phlegmoneuse et des abcès sudoripares. Archives générales de médecine*, 1864-65.
2. Bazin, *Leçons sur la syphilis*, 1866.
3. Seb. Giovannini, *Un caso d'hidrosadenite, Giornale italiano d. malattie ven. e della pelle*, 1889, p. 302.

typhoïde, présenta une éruption généralisée de nodules disséminés à tendance suppurative. Quand l'éruption parut, la malade prenait depuis 10 jours de l'iodure de potassium pour des douleurs articulaires, mais il semble que cette circonstance doive être mise hors de cause parce que l'éruption a continué quoique moins abondante après la suppression de l'iodure, parce que le pus des abcès ne contenait pas la moindre trace d'iode, enfin parce que, après la guérison, l'iodure de potassium, administré de la même façon, c'est-à-dire à dose croissante et jusqu'à des quantités beaucoup plus fortes, ne détermina aucune éruption. Quoi qu'il en soit de l'étiologie de l'affection que l'auteur considère comme pyémique, le cas n'en reste pas moins intéressant au point de vue anatomique.

L'éruption était formée d'élevures dont le volume variait de celui d'un pois à celui d'un grain de raisin, quelques-unes seulement aux jambes et aux cuisses arrivaient au volume d'une noix. Leur forme était ovale ou arrondie, les plus grosses étaient régulièrement convexes, les plus petites étaient acuminées, planes ou même déprimées au sommet. Les nodules étaient surtout abondants aux jambes, à la partie antérieure et externe des cuisses; tandis que, au front, aux bras aux avant-bras, au cuir chevelu, au dos et sur l'abdomen ils étaient plus clairsemés. La partie inférieure de la face, la partie antérieure de la poitrine, les mains et les pieds étaient complètement indemnes. La saillie des nodules variait, non seulement suivant leur volume, mais aussi suivant la résistance des plans sous-jacents; les plus petites tumeurs étaient nettement intra-dermiques, les plus grosses envahissaient le tissu sous-cutané tout en restant mobiles sur les plans profonds. Certaines tumeurs étaient dures et bien limitées, d'autres, moins distinctes, avaient une consistance pâteuse et se fondaient insensiblement avec les tissus voisins. Parmi les plus grosses tumeurs, quelques-unes étaient ramollies et fluctuantes, d'autres étaient déjà ouvertes, formant des ulcères à bords décollés, à fond lisse et rouge foncé.

Peu à peu, tous les gros nodules aboutirent à la suppuration, les plus petits disparurent sans suppurer. La fièvre qui

avait accompagné le début de l'éruption diminua et disparut et l'éruption elle-même guérit après avoir duré trois mois et demi.

L'examen microscopique a porté sur un nodule qui avait à peine le volume d'un pois chiche et ne se trahissait à la surface de la peau que par une rougeur à peine appréciable. Les lésions atteignaient les glandes sudoripares. Elles consistaient en une infiltration de leucocytes qui variait d'intensité d'une glande à l'autre et même dans les différents points d'une même glande. Dans le tiers moyen du nodule, l'infiltration était limitée aux glomérules sudoripares et à leurs conduits excréteurs, formant des foyers bien limités. Dans la partie profonde ces foyers devenaient confluents, formant une masse d'infiltration plus étendue, irrégulière et mal limitée. Dans la partie superficielle du derme, l'infiltration leucocytique était plus modérée, mal circonscrite bien qu'elle prédominât encore autour des conduits excréteurs. Dans les points où l'infiltration était bien limitée, elle apparaissait souvent formée en majeure partie de cellules riches en protoplasma à contours bien distincts et présentant parfois des noyaux en voie de karyokinèse. Là où l'infiltration était plus étendue, elle paraissait formée de leucocytes avec des cellules géantes tantôt clairsemées, tantôt très serrées. Il n'était pas rare de voir çà et là, surtout au centre des foyers, des points de désagrégation du tissu conjonctif ou des leucocytes infiltrés. Il en résultait que, suivant que l'exsudation était plus ou moins abondante, elle aboutissait à la destruction du tissu ou à la formation d'un tissu embryonnaire.

Dans les endroits où l'infiltration était moins étendue, comme dans le tiers moyen du nodule, les glomérules glandulaires et leurs conduits excréteurs ne paraissaient pas notablement altérés, mais en descendant vers la base du nodule, les tubes glomérulaires paraissaient étouffés et envahis par les leucocytes, leurs contours devenaient irréguliers, leurs cellules étaient troubles, chargées de granulations graisseuses, et devenaient méconnaissables. Enfin dans quelques points le tube glandulaire avait totalement disparu.

Il s'agissait donc d'un processus inflammatoire qui, né dans les glandes sudoripares et s'étendant à tout un groupe de ces glandes, amenait leur destruction ; en somme d'une hidrosadénite suppurative disséminée.

Sous le nom de « folliculites disséminées symétriques des parties glabres à tendances cicatricielles », M. Brocq[1] a donné une description succincte d'une affection que, de par la clinique, il était tenté d'attribuer à une inflammation des glandes sudoripares, à cause de la physionomie générale de l'affection et à cause de l'existence fréquente d'éléments éruptifs à la paume des mains. Il y avait renoncé provisoirement à la suite des examens microscopiques de M. Jacquet qui ont montré que les éléments éruptifs sont développés autour d'un follicule sébacé, le plus souvent avec glande sudoripare au-dessous. Un peu plus loin, à propos des inflammations des glandes sudoripares, il y revient en disant que, sans pouvoir décrire encore de folliculite sudoripare bien définie, il s'agit de lésions au moins mixtes et que c'est en tout cas une question à l'étude.

La même idée est exprimée par M. Besnier à propos des cas de M. Barthélemy auxquels je vais arriver ; il dit qu'il ne peut pas s'empêcher de penser qu'il s'agit d'hidrosadénites.

Le travail le plus important qui ait été fait sur la question qui nous occupe est celui de M. Barthélemy[2]. Ses examens anatomiques n'ayant donné aucun résultat précis, nous en verrons un peu plus loin la raison, son travail est surtout clinique. Il distingue deux variétés, qu'il désigne sous les noms d'acnitis et de folliclis, en raison de l'aspect de l'éruption ressemblant à une acné disséminée dans un cas, à une folliculite dans l'autre.

Dans l'acnitis, l'élément éruptif est constitué par une petite nodosité du volume d'un grain de millet, très dure, plutôt ovalaire qu'absolument arrondie, paraissant sous-cutanée, absolument indolente. Peu à peu la saillie se déve-

1. L. Brocq. *Traitement des maladies de la peau*, 1re édition, p. 318 et 361.
2. T. Barthélemy. De l'acnitis ou d'une variété spéciale de folliculites et périfolliculites disséminées et généralisées. *Annales de dermatologie*, 1891.

loppe et atteint le volume d'un petit pois. Au bout d'une huitaine de jours la lésion sous-cutanée est complètement développée et c'est alors seulement que le derme commence à être atteint. Un peu plus tard, la lésion se ramollit et se perfore au centre pour laisser exsuder une goutte de pus. Il se forme ensuite une croûtelle noirâtre, dure, adhérente, qui en tombant laisse une cicatrice souvent déprimée, généralement pigmentée. Chaque élément prend environ un mois pour parcourir toutes les phases de son évolution.

Quand la lésion est encore sous-cutanée on peut, au moyen d'une incision, l'énucléer tout entière sous forme d'un petit « amas comme glandulaire » (obs. I). L'éruption est formée d'éléments disséminés; cependant dans quelques cas elles arrivent à former des groupes comme à l'angle de la mâchoire dans l'observation I. L'éruption débute généralement par la face et c'est à la face et au cuir chevelu qu'elle présente son maximum d'intensité; cependant il s'en développe aussi quelquefois aux membres et notamment à la face plantaire des pieds et des orteils (obs. I), ou à la paume des mains (obs. IV).

La folliclis est caractérisée par une lésion franchement dermique, aplatie, papuleuse au début, puis pustuleuse et souvent ombiliquée. Elle se termine toujours par une cicatrice fortement pigmentée. Jamais elle ne s'énuclée, jamais elle ne suppure franchement, c'est-à-dire dans sa totalité. De plus, elle a des sièges où les éléments se groupent sans être complètement fusionnés. Alors que l'acnitis se montre à la tête plus abondamment qu'ailleurs, la folliclis l'a épargnée presque complètement, sauf les oreilles dans un cas. Enfin cette affection semble bien prendre naissance, exactement et exclusivement, dans les follicules soit sébacéo-pileux, soit sudoripares, voire dans leur portion intra-dermique.

Telle est la description de M. Barthélemy; mais si nous nous reportons aux observations, nous trouvons explicitement signalé ce fait que les lésions ne sont jamais centrées par un poil (obs. V); que lorsqu'on ouvre avec le thermo-cautère une papule qu'on veut arrêter dans son évolution, il en sort souvent une petite quantité de magma grisâtre, concret, grumeleux comme celui qui sort d'un furoncle (obs. VI). La

lésion débute par un nodule dur, profond, non pas franchement sous-cutané mais siégeant dans la partie la plus profonde du derme. Enfin le groupement paraît assez lâche si l'on s'en rapporte à la planche I, fig. 3, du mémoire de M. Barthélemy, ou à la phototypie de la fig. 2. L'éruption est évidemment beaucoup plus abondante aux fesses, aux coudes et aux genoux du côté de l'extension. Ces régions sont criblées de lésions récentes ou de cicatrices de lésions anciennes, mais chacune apparaît isolément et évolue pour son compte, sans qu'il y ait là de véritable groupement, c'est-à-dire sans qu'il y ait là un ensemble de lésions avec une évolution commune, comme dans un groupe de syphilides tertiaires.

M. Barthélemy a eu le très grand mérite d'individualiser un type morbide bien caractérisé, qui, s'il avait été vu par d'autres auteurs, avait été décrit sous des noms impropres. Mais je ne vois pas très bien la distinction profonde qu'il veut établir entre l'acnitis et la folliclis. Tous ses cas me paraissent appartenir à la même maladie, avec cette différence que dans certains cas l'éruption prédomine à la face et au cuir chevelu et que, dans d'autres, elle prédomine aux membres.

Dans le mémoire de M. Barthélemy on trouve trois examens microscopiques.

Le premier est relatif à un cas d'acnitis, il a porté sur deux fragments provenant tous deux de la face. L'un (*a*) était un élément éruptif à son premier stade de développement, c'est-à-dire de petit tubercule dur enchâssé dans le derme. L'autre (*b*) était déjà suppuré et sur le point de s'ouvrir. Dans la pièce *a* on trouve dans le derme des groupes de cellules épithélioïdes avec une ou plusieurs cellules géantes constituant des amas arrondis, à structure vaguement concentrique, autour desquels des cellules rondes forment une auréole à contours mal définis. La lésion paraît débuter surtout au voisinage de la partie profonde des follicules pileux et non particulièrement vers la glande sébacée. Toutefois l'on n'a pas pu préciser le lieu d'origine du travail morbide, ses rapports avec les vaisseaux, avec les glandes sudoripares, etc. Quant au fragment *b*, il comprenait un nodule inflammatoire développé autour d'un follicule pilo-sébacé dont on ne retrouvait

que des traces, et formé de cellules lymphoïdes surtout nombreuses à la périphérie, de cellules épithélioïdes et de cellules géantes. Mais on comprend que dans une lésion aussi avancée, il était impossible de reconnaître le point de départ de l'inflammation.

Dans un autre cas d'acnitis examiné par M. Barthélemy en 1882, « la petite masse nodulaire est composée par un grand nombre de cellules embryonnaires, très petites, très serrées, égales, faisant paroi, tapissant une loge dans l'intérieur de laquelle se trouvent des leucocytes et du pus ordinaire. Les cellules embryonnaires englobent tous les éléments : glandes sébacées, glandes sudoripares, coupes de vaisseaux, et il semble que ce ne soit pas dans l'intérieur ni aux dépens d'une glande sudoripare que la lésion a débuté, mais que l'inflammation a agglutiné tous les éléments qui se trouvaient au point où elle s'est développée. » Évidemment, dans ce cas, puisqu'il y avait déjà du pus et que l'inflammation avait englobé tous les éléments de la région, c'est que la lésion était déjà trop avancée pour que l'on pût en distinguer l'origine.

Un cas de folliclis a été examiné par M. Jacquet. Les petites tumeurs avaient la dimension d'une tête d'épingle et paraissaient développées dans la profondeur du derme. Dans la description de M. Jacquet, quelques particularités sont à remarquer. « Sur les coupes correspondant au centre du nodule, on voit nettement une sorte de barre à peu près transversale formant en quelque sorte la base de la néoplasie. Cette base est accentuée et soulignée par une vive coloration sous l'influence des réactifs, elle forme une sorte de limite nette, débordant latéralement le nodule; au-dessous d'elle les lésions cessent brusquement, et l'on ne voit que le tissu connectif de l'hypoderme, d'aspect absolument normal. » Cette barre inflammatoire transversale formant la base de la lésion existait sur une de mes pièces, elle est due à ce que les glomérules sudoripares, situés tous à la même profondeur, forment une nappe continue à la limite du derme et de l'hypoderme. Un des nodules était surmonté d'une petite papule faisant saillie à la surface de la peau, cette papule

correspondait à l'orifice d'un follicule pileux qui était englobé dans la tumeur, mais n'en formait pas le centre. Dans le derme, l'infiltration embryonnaire est très marquée autour des conduits excréteurs des glandes sudoripares enflammées. En plusieurs points de sa description qui est trop longue pour pouvoir être reproduite intégralement, M. Jacquet remarque que l'inflammation atteint non seulement le follicule pileux mais aussi les glandes sudoripares de la région. Il conclut que la maladie pourrait être due à certaines anomalies des poils qu'il a remarquées dans ses coupes.

En résumé, l'on voit que dans ceux de ces examens qui ont été faits sur des lésions récentes, les glandes sudoripares ont été constamment trouvées malades, et que, si les auteurs ont une tendance marquée à placer dans le follicule pilo-sébacé l'origine de la lésion, ils n'osent cependant pas mettre complètement hors de cause les glandes sudoripares. C'était également la conclusion un peu hésitante à laquelle était arrivé M. Brocq.

La grosse difficulté de ces sortes de recherches c'est que dans un système où les différents organes différenciés sont aussi petits et aussi rapprochés qu'ils le sont dans la peau et surtout dans la peau de la face, il faut prendre la lésion à son tout premier début pour pouvoir distinguer son point de départ; de très bonne heure, l'inflammation s'étendant de proche en proche envahit tous les organes voisins, et dès ce moment l'examen microscopique montre un petit abcès dermique et rien de plus.

Très peu de temps après la publication du mémoire de M. Barthélemy, M. Bronson publiait l'observation d'un cas tout à fait semblable à ceux que je viens de résumer[1].

Il s'agit d'un Allemand âgé de 20 ans chez qui l'éruption avait débuté depuis deux ou trois mois par la face dorsale des mains, et s'était depuis généralisée sans jamais s'accompagner d'aucun trouble de la santé générale. L'éruption était constituée par des éléments disséminés ou groupés, papuleux, pustuleux ou croûteux, variant du volume d'un grain de mil

1. E. B. Bronson, Acne varioliformis of the extremities. *Journal of cutaneous and genito-urinary diseases.* Avril 1891, p. 121.

à une lentille. La lésion débute par une papule miliaire assez profonde et donnant la sensation d'un grain de plomb enchâssé dans le derme. Elle devient ensuite vésiculeuse ou vésiculo-pustuleuse en atteignant le volume d'une lentille; la vésicule n'est jamais très saillante mais s'entoure à la fin d'une large auréole inflammatoire. En certains points, surtout au-dessus des coudes, les vésico-pustules ressemblent à celles de la varicelle, mais sont moins tendues. Enfin elles se dessèchent en croûtes minces, déprimées, noirâtres, et quand les croûtes tombent, elles laissent des cicatrices plus ou moins déprimées, rouges ou pigmentées, devenant plus tard blanches; la plupart ont le volume d'une grosse tête d'épingle, quelques-unes atteignent celui d'une lentille. L'éruption occupe symétriquement la face dorsale des mains et des poignets; elle gagne de là le bord cubital des avant-bras, puis les coudes, enfin couvre la face postérieure des avant-bras jusqu'au tiers supérieur. Il y a de plus quelques lésions à la paume des mains ainsi que Bronson le dit implicitement et ainsi qu'il en a été fait la remarque par Bulkley, au cours de la discussion, quand le malade fut présenté à la Société de dermatologie de New-York. Aux membres inférieurs l'éruption occupe la face dorsale des pieds, toute la région malléolaire et la face postérieure des jambes; il y avait de plus quelques lésions au-devant des genoux et à la partie inféro-antérieure des cuisses. L'éruption ne s'accompagne d'aucune démangeaison et n'est nullement douloureuse si ce n'est quand une des lésions est heurtée un peu violemment. La guérison survint en quelques semaines par des lotions biquotidiennes avec une solution de sublimé à 4 p. 1000 dans l'alcool saturé d'acide borique.

Une lésion tout à fait récente fut excisée et examinée par M. Fordyce[1]. On trouva l'épiderme intact et les follicules pileux absolument indemnes dans toute leur étendue, ainsi que leurs glandes sébacées. Dans la profondeur du derme se trouvaient des nodules inflammatoires formés par une infiltration très dense de cellules embryonnaires, au centre de laquelle était le glomérule d'une glande sudoripare. De

1. J. A. Fordyce, *Journal of cutaneous and gen. urin. diseases*, 1891, p. 128.

chaque foyer partait une traînée de cellules embryonnaires accompagnant le conduit excréteur de la glande. Il existait de plus, dans le voisinage, quelques petits amas de cellules. Le tube sudoripare lui-même ne présentait aucune altération. Les follicules pileux présentaient un peu d'infiltration embryonnaire, mais seulement au voisinage immédiat d'un nodule sudoripare. A un stade ultérieur l'infiltration, beaucoup plus étendue, englobait les follicules pileux eux-mêmes. La lésion était formée par la confluence de plusieurs nodules inflammatoires voisins, chacun ayant pour centre un glomérule sudoripare. A la fin, toute la partie enflammée, y compris la couche papillaire du derme, se nécrosait en masse et s'éliminait.

Un autre cas a été observé par Pollitzer[1], chez un jeune homme de 20 ans. L'éruption occupe les joues, le menton, la région sous-maxillaire, les parties antérieures et latérales du cou, en s'étendant un peu sur les épaules; elle est constituée par des nodules rouges saillants, de la grosseur d'un pois, des croûtes et des cicatrices. La lésion débute par un nodule profond, indolent, mobile sous la peau qui ne présente aucune altération. Ce nodule grossit peu à peu et en dix à quatorze jours, atteint le volume d'un pois, à ce moment il devient un peu douloureux et fait corps avec la peau qu'il soulève. Si on l'incise il en sort une gouttelette de pus; si on l'abandonne à lui-même, son centre jaunit, se perfore et il en sort une goutte de pus crémeux et quelquefois un petit bourbillon. Au bout de quelques jours il se forme une croûte très adhérente et profondément enfoncée dans le derme; quand elle tombe, elle laisse une cicatrice pigmentée.

L'évolution entière dure environ un mois, mais quelquefois les nodules peuvent s'arrêter dans leur développement et rester stationnaires plusieurs mois à l'état de nodule dur et indolent. Le plus grand nombre des lésions étaient situées vers le bord inférieur du maxillaire inférieur, au milieu des

1. S. Pollitzer. Hydradenitis destruens suppurativa. *Journal of cutaneous and genito-urinary diseases*. Janvier 1892. *Monatshefte für praktische Dermatologie*. 1892, I, p. 129.

poils de barbe qui avaient conservé leur adhérence et qui croissaient même sur les cicatrices, preuve certaine que les follicules n'étaient pas intéressés. C'est également dans la région de la mâchoire que plusieurs nodules groupés formaient une tumeur du volume d'une amande, percée de plusieurs trous donnant issue à du pus.

La maladie durait depuis neuf mois, avec des variations d'intensité, mais pas de rémission complète.

Deux nodules ont été excisés, l'un tout à fait récent, l'autre déjà suppuré. Dans ce dernier, les lésions moins bien limitées s'étendent du tissu cellulaire sous-cutané à la couche papillaire. Dans le petit nodule les lésions occupent un espace de 1 millim. en hauteur et 2 millim. en largeur, à la face profonde du derme. La tumeur est formée de petites cellules rondes, de cellules épithélioïdes et de grosses cellules à plusieurs noyaux offrant tous les caractères des cellules géantes. Les petites cellules rondes sont surtout abondantes à la périphérie, entre elles se voient des groupes de cellules épithélioïdes ou de cellules géantes. Les vaisseaux qui traversent la tumeur montrent un épaississement considérable de leur endothélium, au point que leur calibre en est parfois obstrué. Les follicules pileux et les glandes sébacées situées dans la tumeur ou dans son voisinage, ne présentent aucune altération. Dans la partie centrale du nodule on ne reconnaît pas les glandes sudoripares, mais à la périphérie on en trouve à divers degrés d'altération qui permettent de reconstituer le processus. Dans quelques-unes il n'y a pas autre chose que de la tuméfaction de l'épithélium glandulaire qui arrive à oblitérer complètement la lumière, les cellules sont mal limitées et les noyaux se colorent mal. Dans d'autres, le tissu conjonctif intra-glomérulaire est hyperplasié et infiltré ; l'épithélium glandulaire et sa membrane amorphe sont fondus en une masse homogène où l'on distingue à peine des noyaux, de sorte que ce n'est que par la disposition des canaux coupés en divers sens qu'on reconnaît qu'il s'agit de glandes sudoripares. Pollitzer croit que les cellules géantes sont dues à la fragmentation des anses du tube sécréteur profondément altéré et il invoque à l'appui de son opinion des faits ana-

logues observés dans le testicule. Les cellules épithélioïdes auraient une origine analogue.

En résumé, la lésion serait constituée par une altération primitive de l'épithélium glandulaire, atteignant d'abord un ou deux glomérules, puis s'étendant de proche en proche aux glandes voisines. Le tube ainsi altéré déterminerait l'inflammation du tissu conjonctif intra-glomérulaire et ultérieurement sa suppuration. Quant à la nature de cette altération il la considère comme probablement infectieuse, mais n'a pas pu trouver de microbes dans les coupes ni dans le pus, pas plus par l'examen microscopique que par la culture.

M. J. Pick [1] a publié, sous le nom d'*Acne varioliformis*, un cas qui reproduit trait pour trait l'acnitis de M. Barthélemy, il n'y manque que le début par un nodule sous-cutané qui n'est pas signalé. Il remarque que l'on peut exprimer tout le contenu du nodule sous la forme d'une petite masse jaunâtre de consistance cireuse. Or, cette particularité à laquelle l'auteur paraît attribuer une certaine importance et que j'ai négligé de rechercher dans mes cas, se trouve expressément mentionnée par M. Barthélemy dans l'acnitis et même dans la folliclis. Les recherches anatomiques de M. Pick se sont bornées à l'étude des masses nécrosées exprimées de la sorte. Il se fonde là-dessus pour conclure qu'il s'agit d'une néoformation épithéliale qui subit aussitôt une dégénérescence spéciale et se dessèche en croûte; il n'en donne du reste pas d'autre explication ni d'autre description.

Je dois enfin signaler un cas présenté à la Société française de dermatologie par MM. Hallopeau et Claisse [2]. Il paraît se rattacher à l'acnitis de Barthélemy avec cette différence que les lésions avaient une certaine tendance à se grouper en placards et même parfois à y devenir confluentes. De plus, les lésions ne s'affaissaient pas et n'avaient que peu de tendance à se cicatriser après l'évacuation de leur contenu; beaucoup d'entre elles, du reste, persistaient indéfiniment sans s'ouvrir.

1. J. Pick. Acne frontalis seu varioliformis (Hebra); Acne necrotica (Boeck) *Archiv für Dermatologie und Syphilis*, 1889, p. 551.

2. Hallopeau et Claisse. Sur une nouvelle variété d'éruption acnéiforme de la face. *Société française de dermatologie*. 4 avril 1891, p. 205.

Observation I

Félicie C..., domestique, âgée de 20 ans, se présente à la Policlinique en septembre 1891, pour une affection qui a débuté à l'âge de 7 ans et qui a constamment persisté depuis. Les premières lésions ont apparu aux mains et aux pieds, elles se sont ensuite graduellement généralisées et depuis deux ans la face est atteinte à son tour. Elles sont constituées par de petites nodosités intra-dermiques qui suppurent et guérissent en laissant des cicatrices.

La face est criblée de petites cicatrices blanches peu apparentes et n'attirant pas l'attention à première vue. Au-dessus de la commissure labiale droite se trouve une élevure rouge grande comme la moitié d'un pois, surmontée d'une petite pustule. En divers points de la face sont disséminées des papules rouges qui ne paraissent pas être en rapport avec les follicules pilo-sébacés. Ni les pustules ni les cicatrices ne sauraient être distinguées des lésions de l'acné. Le bord libre de la paupière supérieure droite est rouge, gonflé, douloureux, on y distingue deux petits foyers inflammatoires assez profonds dont les relations avec les cils sont moins évidentes qu'elles ne le sont généralement dans les orgelets. Les pavillons des deux oreilles, surtout de la gauche, sont cicatriciels et rongés, comme cela se voit dans le lupus érythémateux ou à la suite des engelures. Les lésions sont limitées à l'ourlet qui est détruit à gauche dans toute sa partie moyenne; à la partie inférieure de l'ourlet, au-dessus du lobule se trouve actuellement un nodule inflammatoire du volume d'un pois.

Sur le cou sont quelques cicatrices disséminées. On trouve également des cicatrices assez nombreuses du volume d'un grain de chènevis, entre les deux seins, sur le sein droit, dans les régions épigastriques et sous-mammaires, mais toutes blanches et anciennes. On n'y trouve pas de lésion en évolution et la malade assure n'avoir pas eu de boutons dans ces régions depuis deux ans. A la partie supérieure du dos, surtout au voisinage de la colonne vertébrale, sont un grand nombre de cicatrices et quelques pustules, mais les unes et les autres ont la plus grande analogie d'aspect avec celles de l'acné.

Membres supérieurs. — Les lésions représentées par des abcès en évolution ou par des cicatrices sont symétriques et à peu près égales des deux côtés. On en peut trouver à peu près partout, mais en certains points elles sont très rares, comme à la face antérieure des avant-bras, la partie supérieure des bras et les épaules. En revanche elles sont d'une extrême abondance sur les deux faces de la main et du poignet, à la face postérieure de l'avant-bras et sur les deux bords latéraux, au coude et un peu au-dessus sur la face postérieure du bras.

Les cicatrices sont tout à fait disséminées, elles n'ont aucune tendance à se grouper et ce n'est qu'accidentellement et en raison de leur

extrême abondance qu'elles arrivent par places à se toucher; elles sont arrondies, planes, blanches ou plus ou moins rouges, leurs dimensions varient de 7 à 8 millimètres (coude) à 1 ou 2 millimètres (mains). Elles sont partout mêlées de lésions en voie d'évolution et à tous les stades de leur développement, constituées par de petits nodules rouges, durs, peu saillants, par des pustules sur une base enflammée ou par des croûtes.

Les avant-bras sont criblés de cicatrices arrondies, de 2 à 3 millimètres de large, planes, blanches; elles deviennent plus nombreuses en approchant des mains où elles atteignent leur maximum. On y trouve de chaque côté une douzaine de lésions en évolution. Les plus récentes sont de simples papules miliaires à peine rouges, mais donnant à la palpation la sensation d'un grain de plomb enchâssé dans le derme; à un stade un peu plus avancé ce sont des papules du volume d'un grain de chènevis, rouge vif, saillantes et infiltrées, surmontées d'une croûte jaunâtre, molle, enchâssée dans la peau, très adhérente et au-dessous de laquelle on trouve une ulcération cratériforme rose et humide. Plus tard enfin c'est une papule lenticulaire, plus ou moins saillante, surmontée d'une croûte arrondie de 2 à 4 millimètres de large, de couleur brun noirâtre. Cette croûte est profondément enchâssée dans le derme, quand on l'arrache on trouve une surface rouge et humide. A la fin, la papule disparaît, la croûte persiste seule et ne tombe que lorsque la cicatrisation est achevée. L'évolution entière de chaque lésion dure environ une quinzaine de jours. Elles ne sont jamais en rapport avec les poils.

L'éruption présente son maximum d'abondance aux mains. Les faces dorsale et palmaire sont criblées de cicatrices arrondies de 2 millimètres de diamètre en moyenne, on en compte environ deux à trois par centimètre carré, et aux doigts elles sont souvent confluentes. Comme les mains sont assez rouges, les cicatrices blanches leur donnent un aspect marbré très particulier. Sur la face dorsale de la main et des doigts les cicatrices frappent surtout par leur blancheur, mais elles troublent à peine la disposition des plis de flexion de la peau; à la face palmaire les lignes papillaires sont interrompues, brisées, irrégulières au niveau des cicatrices, souvent même complètement abolies. Les lésions anciennes et récentes sont disséminées sans aucun ordre, cependant sur la face dorsale elles paraissent affecter une certaine prédilection pour le voisinage des articulations phalangiennes.

Sur le dos de la main et des doigts l'éruption est constituée par des papules du volume d'un grain de chènevis à une lentille, rouge sombre, modérément saillantes, assez profondément indurées, indolentes, entourées d'une auréole rouge plus ou moins large et pouvant dépasser 1 centimètre de diamètre. Sur les plus récentes le sommet présente un point clair qui répond à une pustule profondément située et d'où la piqûre fait sourdre une gouttelette de pus. Sur les lésions plus avancées

on trouve la pustule ouverte ou plus souvent desséchée en formant une croûte brunâtre, enchâssée dans le derme et recouvrant une perte de substance creusée à pic à surface granuleuse suppurante ou simplement humide. Quand la croûte a atteint les dimensions d'une petite lentille la papule sous-jacente s'affaisse et lorsque la croûte tombe elle laisse une cicatrice blanche.

Les ongles sont normaux, mais il est quelquefois arrivé que des lésions naissant au voisinage de la racine d'un ongle ont déterminé sa chute. Ces lésions péri-unguéales sont assez douloureuses.

La face palmaire, outre les cicatrices, présente des lésions à tous les stades de leur évolution, on en compte bien une dizaine sur chaque main. Tout à fait au début les lésions échappent complètement à la vue, mais la palpation permet de sentir dans la profondeur de la peau des petits nodules indurés du volume d'un grain de mil et donnant la sensation d'un grain de plomb enchâssé dans le derme. Ces nodules que l'on peut découvrir en assez grand nombre sur l'éminence thénar et sur les doigts ne font aucune saillie et sont complètement indolents. Un peu plus tard ces nodules apparaissent sous forme d'une saillie du volume d'un grain de chènevis, un peu rouge, légèrement sensible à la pression, leur sommet ne tarde pas à présenter un point clair qui correspond à une pustule très profonde du volume d'une petite tête d'épingle et d'où la piqûre fait sourdre une gouttelette de pus. Ce n'est qu'à ce moment-là que la malade s'aperçoit de leur existence. Au bout de quelques jours, la lésion est constituée par une pustule du volume d'un grain de chènevis à un pois, recouverte d'un épiderme épais, contenant un pus jaunâtre, ne faisant par elle-même que très peu saillie à la surface de la peau, mais profondément enchâssée dans une base un peu gonflée, assez largement infiltrée, entourée d'une zone rouge foncé. Ce n'est qu'à ce moment que la lésion est réellement douloureuse. Lorsque la pustule se déchire elle met à découvert une cavité assez profonde creusée en puits qui ne tarde pas à être comblée par une croûte brune adhérente, enchâssée ; en même temps la base rouge et infiltrée s'affaisse et se circonscrit. Lorsque la croûte tombe elle laisse une cicatrice blanche et déprimée.

Membres inférieurs. — Les lésions occupent la face dorsale des pieds, les cous-de-pied, les jambes, surtout en arrière, les genoux, les faces antérieure et externe des cuisses, les fesses, les hanches et la région lombaire. Dans cette dernière région les cicatrices sont blanches et il n'y a pas eu depuis longtemps de lésion nouvelle. Elles sont surtout abondantes aux fesses et aux genoux, où l'on trouve disséminées des lésions récentes. La plante des pieds et les orteils, les creux poplités, la région génito-crurale, sont complètement respectés.

Les fesses sont criblées de cicatrices souples et déprimées de la grandeur d'une lentille. On y trouve quelques lésions en évolution sous forme de nodules indurés modérément saillants, du volume d'un pois

et au delà, surmontés par une pustule creusée dans la profondeur ou par une croûte brune, sèche, adhérente et enchâssée. Cicatrices disséminées en petit nombre sur les cuisses.

La région antérieure du genou est des deux côtés couverte de cicatrices souples et déprimées qui sont plus grandes ici que partout ailleurs et dépassent un centimètre de diamètre.

Les cicatrices déjà assez abondantes sur les jambes deviennent de plus en plus nombreuses tout autour des cous-de-pied et sur la face dorsale des pieds où elles offrent le même aspect et presque la même abondance qu'aux mains. On n'en voit pas sur la face plantaire.

Les lésions offrent donc leur maximum d'abondance à la face, aux extrémités, et du côté de l'extension des grandes articulations (coudes, fesses, genoux); elles sont d'une remarquable indolence et ne sont un peu douloureuses que dans les régions où la peau est tendue et épaisse comme aux mains et au moment du complet développement des pustules; elles ne sont nulle part en rapport avec les poils; elles sont toujours disséminées et apparaissent isolément, çà et là, sans jamais former de groupes; leur distribution est absolument identique des deux côtés du corps.

En quelque point qu'on la considère on trouve que la lésion offre toujours la même évolution, elle débute par un petit nodule dur, profond, intra-dermique qui gagne la surface en grandissant et se creuse d'un petit abcès profondément enchâssé dans le derme. L'évolution suppurative est évidente dans les régions protégées par les vêtements ou couvertes d'un épiderme épais, mais dans les régions découvertes à épiderme mince comme aux avant-bras, aux poignets et à la face dorsale des mains la pustule se dessèche en croûte au fur et à mesure de sa formation et souvent l'on ne peut pas y constater la présence du pus.

Depuis le début de la maladie, à l'âge de 7 ans, il apparaît continuellement, çà et là, de nouvelles lésions, mais elles sont toujours plus abondantes à chaque époque menstruelle et c'est pendant ses règles que la malade est venue me consulter. Il paraît y avoir aussi une légère aggravation en hiver et au printemps. Il ne se fait cependant jamais de poussées éruptives proprement dites, l'éruption est continue quoique plus abondante à certains moments, et, à quelque époque qu'on examine la malade, on trouve des lésions à tous les stades de leur évolution.

Félicie C... ne se plaint d'aucun trouble de la santé générale; la menstruation est parfaitement régulière. Il n'y a pas de troubles digestifs, à part une constipation habituelle; elle n'a pas de migraines; on ne constate pas d'hypéridrose. Les lésions des mains rendent pénible mais non impossible son travail de domestique dans un restaurant modeste.

En février 1892, Félicie C... entre à l'hôpital; son état ne diffère pas de ce qu'il était en septembre, si ce n'est que les lésions nouvelles sont plus abondantes, et c'est à ce moment qu'a été prise la photographie

reproduite dans la planche I. L'aggravation qui a provoqué son entrée à l'hôpital était due à la coïncidence de deux causes : la saison et la période menstruelle.

Sous l'influence des bains simples quotidiens, les lésions en évolution ont guéri en deux semaines. Il continue à apparaître de nouveaux nodules, mais en bien moindre abondance, et leur évolution est comme écourtée ; quand ils ont atteint le volume d'un grain de mil ou de chènevis, ils se résorbent sans suppurer, ou tout au plus en donnant naissance à une petite croûtelle qui disparaît sans laisser de cicatrice.

A partir du 22 mars, je fais diminuer la fréquence des bains et je fais faire des onctions d'axonge avec 2 p. 100 d'acide salicylique. Cette pommade détermine une légère desquamation et les nouvelles lésions deviennent encore plus rares sans cependant disparaître complètement et l'on peut encore çà et là trouver un petit nodule dur. Il est à remarquer que, dans ces lésions avortées, la pustule est parfois remplacée par une vésicule profonde contenant un liquide clair.

En mai, l'état de Félicie C... est toujours le même, c'est-à-dire qu'il se produit toujours quelques lésions, mais très rares et très espacées. On en trouve deux ou trois sur chaque main, autant sur les avant-bras, les jambes et les fesses ; mais ces lésions sont plus petites qu'autrefois et surtout leur évolution est extrêmement lente, elles restent parfois stationnaires pendant des semaines. En somme, la maladie n'est pas guérie, mais elle est assez atténuée pour n'occasionner aucune gêne.

Je revois encore la malade en août 1892. Les lésions ont reparu, mais avec beaucoup moins d'abondance ; on retrouve encore quelques pustules en évolution sur les mains, les avant-bras, les coudes, les jambes et les fesses, ainsi que quelques lésions acnéiformes de la face. D'une façon générale, les lésions sont plus petites et plus superficielles qu'aux poussées précédentes, les nodules du début sont intra-cutanés et paraissent moins profonds.

Anatomie pathologique. — Il a été excisé cinq nodules, à différentes époques. Deux furent pris sur le bras, en septembre 1891, lorsque la malade était en pleine éruption, trois autres furent pris en mars 1892, quand les lésions en évolution étaient devenues très rares. Dans l'un et l'autre cas, j'ai choisi des lésions aussi jeunes que possible, consistant en un nodule dur, profond, du volume d'une tête d'épingle, se traduisant à la surface de la peau par une petite papule rougeâtre et peu saillante.

Les pièces ont été fixées par le bichromate d'ammoniaque ou par l'alcool, coupées en séries après inclusion dans la cel-

loïdine ou dans la paraffine, et colorées au carmin ou à l'éosine hématoxylique de Renaut.

La première pièce excisée ne permet pas de conclusions bien formelles, parce qu'elle ne comprend pas une épaisseur de tissus suffisante; c'est à peine si l'on trouve, à sa partie profonde, quelques glandes sudoripares enchâssées dans le derme. Mais, la plus grande partie des glomérules, formant une nappe entre le derme et l'hypoderme, n'est pas représentée dans les coupes. Quelques-uns des glomérules que l'on rencontre présentent des altérations légères. Dans le derme lui-même, on trouve des gaines d'infiltration leucocytique autour des vaisseaux, et un foyer d'infiltration occupant la partie superficielle du derme. Ce foyer superficiel est assez étendu, très diffus, il occupe la couche papillaire et les cellules migratrices pénètrent dans l'épiderme. Il est traversé, presque en son milieu, par un poil. Mais il faut remarquer que si l'infiltration entoure le collet du follicule elle ne se prolonge pas sur sa partie profonde, et que le follicule, luimème, pas plus que la glande sébacée qui lui est annexée ne présente la moindre altération.

La deuxième pièce provient, comme la première, de l'avant-bras. Excisée assez profondément, on y trouve un bon nombre de glandes malades, mais il est à remarquer que les glomérules sous-dermiques sont relativement peu atteints, et que les lésions portent principalement sur les glomérules intra-dermiques. Ces glomérules ont généralement une forme assez irrégulière, ils sont logés dans les interstices du tissu fibreux dermique, et sont souvent accompagnés de quelques cellules adipeuses. Un petit nombre de ces glandes est profondément altéré, au point que l'on n'y reconnaît pas la structure du glomérule. D'autres sont moins altérées, et l'on y distingue des anses glomérulaires. C'est dans cette pièce qu'il est le plus facile de suivre le développement des lésions.

Dans les glandes les moins atteintes, on remarque une infiltration de cellules embryonnaires dans le tissu interstitiel, puis, au fur et à mesure que cette infiltration augmente, les cellules épithéliales des tubes sécréteurs se multiplient, leurs noyaux se colorent un peu plus vivement, et, surtout, les cel-

lules perdent leur disposition normale, elles ne constituent plus une rangée parfaitement régulière, mais forment un amas qui remplit la cavité du tube. A un certain degré d'altération, on ne distingue guère les canaux sudoripares qu'à leur membrane, où l'on reconnaît encore les fibres musculaires lisses, ils sont remplis d'un amas confus de cellules, et noyés dans une gangue de petites cellules. Enfin, le glomérule n'est plus représenté que par une masse dense de cellules serrées contre les autres, la membrane propre et les fibres musculaires lisses des canaux sudoripares ont disparu. Cependant, on distingue encore, dans cet amas, deux sortes d'éléments : de petites cellules avec un noyau petit, coloré en violet presque noir par l'hématoxyline, ce sont les cellules embryonnaires de l'infiltrat, et des cellules moins nombreuses, à noyau plus volumineux et plus pâle, d'aspect épithélioïde, formant parfois de petits amas mal délimités et infiltrés de cellules embryonnaires. Ces cellules épithélioïdes paraissent provenir de l'épithélium des conduits sécréteurs. Je n'ai pas vu de cellules géantes, mais j'ai vu des anses du canal sécréteur, qui, bien que très altérées, n'avaient pas encore complètement perdu leur individualité, et qui ressemblaient un peu à des cellules géantes.

En général, la glande tout entière est altérée de la même façon et au même degré, et c'est d'une glande à l'autre qu'on observe des différences. Cependant, on voit quelquefois dans un glomérule peu altéré un amas de cellules embryonnaires, formant un foyer limité. D'autres fois, on trouve un segment de conduit à peu près respecté, au moins quant à sa forme, dans une glande totalement dégénérée.

L'infiltration inflammatoire diffuse peu au voisinage du glomérule, elle est, au moins au début, limitée à la logette qu'il occupe. Mais elle s'étend tout le long du conduit excréteur qui est entouré, sur toute sa longueur, d'une sorte de gaine formée par une infiltration de leucocytes. Cette altération est proportionnelle à celle des glomérules.

En un point du fragment et vers son centre, on trouve une glande sudoripare dermique profondément altérée, d'où part un conduit excréteur à peine reconnaissable au milieu de la

masse de leucocytes qui l'entourent. On peut sur la série des coupes suivre ce tube depuis la glande jusqu'à la surface. Au niveau de la couche papillaire, il existe un nouveau foyer inflammatoire juste autour de ce canal excréteur et centré par lui. Ce foyer est mal limité, formé par des cellules migratrices qui pénètrent jusque dans l'épiderme, dont les cellules présentent en grand nombre des altérations vacuolaires. Il en résulte que l'embouchure de ce conduit est marquée par une ébauche de vésicule, vésicule de dimensions microscopiques, creusée dans la couche de Malpighi, et dont la voûte est formée plutôt par une petite croûte que par un épiderme soulevé. Probablement la vésicule avait été écorchée dès son début, et son développement s'était continué même après que sa voûte avait été déchirée[1].

En d'autres points, on peut suivre les conduits excréteurs moins altérés de glandes moins malades. Leur abouchement à la peau n'est marqué que par une infiltration à peine appréciable, ou même nulle. En un point, l'on peut suivre un conduit excréteur absolument normal, provenant d'une glande très profonde, sous-dermique, qui ne présente aucune altération. Ce conduit passe entre deux glomérules très rapprochés et très altérés, avec lesquels il se trouve en contact intime, malgré cela il arrive à l'épiderme sans avoir présenté la moindre trace d'infiltration ou d'inflammation. Ce fait montre bien que l'inflammation est systématisée suivant les glandes, attaquant chaque appareil glandulaire dans sa totalité.

Il y a dans ce fragment plusieurs follicules pileux, mais ils se trouvent complètement en dehors de la lésion, et c'est à peine si l'on trouve à leur proximité quelques amas de leucocytes entourant des vaisseaux.

Les vaisseaux sanguins de la région sont tous entourés d'une gaine de petites cellules assez épaisse et assez dense. Il est à remarquer que les vaisseaux sont altérés dans toute l'épaisseur du derme, entre les glandes malades et la surface

1. C'est là un fait intéressant à relever parce qu'il est fréquent d'observer chez les malades les jeunes lésions surmontées d'une vésicule qui, dès sa naissance, est centrée par une petite croûte. Il en est ainsi notamment dans l'observation II.

dans une étendue plus considérable que le groupe de glomérules enflammés, et que les lésions vasculaires sont surtout étendues au niveau de la partie la plus superficielle du derme où elles débordent largement les lésions glandulaires. Il semble que cette altération s'étend à tout le cône vasculaire correspondant à la lésion des glomérules.

Dans le troisième fragment, de même que dans les suivants, la couche papillaire du derme ne présente pas le foyer d'infiltration diffuse, qui existait dans les deux examens précédents. Les lésions sont limitées à l'appareil glandulaire et aux vaisseaux.

Les glomérules sudoripares, au lieu d'être disséminés irrégulièrement à des niveaux différents dans la partie profonde du derme, sônt tous au même niveau ; ils forment une couche continue entre le derme et une lame fibreuse qui les sépare de l'hypoderme. Il résulte de cette disposition que les lésions glandulaires forment une nappe, une zone d'infiltration leucocytique compacte, limitée sur la coupe par deux lignes parallèles. La limite profonde notamment est bien tranchée, on trouve là une véritable muraille de tissu fibreux au contact de laquelle l'infiltration embryonnaire devient particulièrement dense. A la partie centrale de cette zone, les lésions sont fort avancées, les glandes ont disparu et l'on ne retrouve qu'une masse de petites cellules ; mais à la périphérie l'inflammation moins accusée laisse reconnaître les glandes d'autant plus facilement qu'on s'éloigne du centre. Sur les bords de la coupe on constate facilement que les glomérules ne sont pas séparés chacun dans sa logette, mais sont en contact intime. Je n'ai pas noté l'origine exacte de ce fragment de peau, mais je crois qu'il provient de la cuisse.

On trouve dans les coupes un petit poil, mais il est situé en dehors du centre, le follicule ne présente aucune altération et son cul-de-sac atteint le plan glomérulaire en un point où les lésions sont peu accusées.

Dans le fragment n° 4, les coupes ont été mal orientées, de sorte qu'on ne peut pas se rendre un compte exact de la topographie générale des lésions, On peut cependant remarquer les faits suivants. Un certain nombre de glomérules ne sont

pas également altérés dans leur totalité et tandis que dans une partie de la glande on trouve une infiltration modérée qui ne la rend pas méconnaissable ; on trouve en un point un foyer inflammatoire compact quoique de très petite dimension. Les follicules pileux qui se trouvent dans les coupes ne sont pas altérés, un seul d'entre eux présente un foyer inflammatoire appliqué contre sa paroi, mais l'étude de la série des coupes fait constater qu'il s'agit encore d'une glande sudoripare appliquée contre le follicule sain et fortement enflammée.

Le dernier fragment excisé présente un intérêt tout particulier, parce que la lésion est centrée par un poil et que la glande sébacée présente des lésions très apparentes. Les glomérules sudoripares sont très disséminés, situés à des niveaux différents dans le derme, chacun dans une logette de forme irrégulière et accompagné de quelques cellules adipeuses. Un grand nombre de ces glandes sont altérées à des degrés divers, mais généralement d'une façon modérée. En deux points différents du même fragment et en raison de l'orientation très exacte des coupes, j'ai pu voir sur une même préparation tout un appareil glandulaire depuis le glomérule jusqu'à l'épiderme. Le glomérule présentait dans les deux cas une infiltration de leucocytes qui se prolongeait sur toute la longueur du canal excréteur, lui formant une gaine. Au niveau de la couche papillaire du derme, l'infiltration devenait plus accusée et plus diffuse, c'était une ébauche du foyer d'infiltration superficielle signalé dans les premiers fragments. Le conduit lui-même présentait une légère multiplication de ses cellules de revêtement.

En suivant la série des coupes et en approchant du centre on rencontre d'abord une glande sébacée normale, puis un follicule pileux également normal, mais dans l'angle formé par le follicule et le cul-de-sac de la glande sébacée on remarque un petit foyer inflammatoire.

En suivant toujours la série on voit la glande sébacée disparaître sans avoir présenté aucune altération, en même temps que le foyer inflammatoire augmente graduellement de dimension. Il est de forme très irrégulière étant moulé sur tous les organes voisins ; il est formé d'une masse de cellules

embryonnaires et paraît même déjà suppuré au centre, car on y trouve une petite cavité creusée dans la partie la plus dense de l'infiltration leucocytique. Ce foyer est évidemment dû à l'inflammation d'une glande sudoripare, car il en a la forme irrégulière et l'on y trouve quelques cellules adipeuses à un niveau où le derme n'en contient pas si ce n'est en connexion avec des glomérules. De plus on y retrouve quelques débris encore reconnaissables de tubes sécréteurs. Ceux-ci sont constitués par un amas arrondi de cellules épithélioïdes entouré de quelques cellules aplaties à noyau allongé qui paraissent être des restes de la membrane musculaire du tube sécréteur sudoripare.

En poursuivant toujours la série, on voit apparaître un second follicule pileux et une nouvelle glande sébacée. Le follicule pileux ne présente pas d'altération. La glande est contournée par le foyer inflammatoire ci-dessus décrit. Celui-ci, qui d'après son volume doit contenir au moins deux glomérules, s'étend sous le cul-de-sac sébacé, le coiffe et se met en contact très intime avec lui, justement par sa partie la plus malade. La glande sébacée est remplie de leucocytes avec quelques cellules graisseuses détachées de la paroi, elle est, en somme, remplie de pus. Cependant sa paroi n'est que peu altérée, sur les parties latérales et supérieures on trouve encore un revêtement de cellules graisseuses, tandis qu'à la partie inférieure, au contact du foyer inflammatoire glomérulaire, la paroi est profondément infiltrée de leucocytes et même perforée, ce qui met en communication les deux foyers inflammatoires, sudoripare et sébacé.

Il résulte de l'examen de la série des coupes, qu'il s'agit d'un abcès glomérulaire qui s'est ouvert dans la glande sébacée contiguë comme un abcès de l'abdomen se fait jour dans une cavité viscérale voisine.

En somme, les altérations, d'ordre inflammatoire et caractérisées par une infiltration de petites cellules, sont localisées : 1° dans les glomérules sudoripares dont les tubes sécréteurs sont rapidement détruits ; 2° autour des tubes sudoripares excréteurs, qui sont eux-mêmes altérés ; 3° autour des vaisseaux sanguins de la région, particulièrement entre

la surface et la zone des glandes malades. Il n'y a pas de lésion primitive de l'appareil pilo-sébacé, ni aucune infiltration diffuse du derme ou des lymphatiques. Il est vraisemblable que les lésions deviennent beaucoup plus diffuses dans les stades ultérieurs, mais à la période de début que j'ai seule étudiée elles étaient encore parfaitement localisées.

La recherche des microbes dans les coupes est constamment restée infructueuse, soit par la méthode de Gram-Weigert, soit par celle de Löffler. Du reste, les auteurs dont j'ai rapporté les observations n'ont pas été plus heureux dans des cas analogues.

Observation II

M[lle] X..., âgée de 20 ans, m'est amenée par M. le D[r] Delmas le 12 mai 1892.

L'éruption qu'elle présente est formée de lésions disséminées du volume d'un grain de mil et de cicatrices punctiformes. Elle occupe toute l'étendue de la face dorsale des avant-bras, les coudes, et même un peu la face dorsale des bras, la partie inférieure de la face antérieure des avant-bras jusqu'aux poignets; la face dorsale des mains. Dans toutes ces parties, elle est très abondante et particulièrement au niveau des coudes et à la partie inférieure des avant-bras, mais sans présenter nulle part aucune tendance au groupement. Sur les mains, il n'y a point de lésions à la face palmaire, mais la malade affirme qu'il y en a eu quelquefois, et actuellement on en trouve quelques-unes sur les faces latérales des doigts et sur les bords des mains, en des points où l'épiderme a déjà acquis la structure de l'épiderme palmaire, et où il n'y a par conséquent aucune trace de poils. Si la face dorsale des mains présente des lésions nombreuses, les doigts sont presque indemnes.

Sur les parties latérales du cou et à la face sont quelques rares lésions disséminées.

Aux membres inférieurs, l'éruption occupe la face dorsale des pieds, tout le tour des jambes, la partie antérieure des genoux, en remontant un peu à la face antérieure des cuisses, où les lésions deviennent plus clairsemées. Elles sont particulièrement abondantes et volumineuses aux genoux.

La malade affirme n'avoir pas de lésions ailleurs, notamment pas aux fesses.

L'élément éruptif est constitué, au début, par un nodule intra-dermique, du volume d'une tête d'épingle, dur et indolent, faisant une très faible saillie. Au bout de quelques jours, il devient plus saillant, et on

distingue au sommet un point clair qui se transforme en une petite croûte enchâssée, du volume d'une tête d'épingle, siégeant sur une papule infiltrée de la grosseur d'un grain de mil, de couleur rouge pâle. Je n'ai pu constater dans les papules la présence d'aucun liquide, pus ou sérosité, le point clair était toujours, d'emblée, constitué par une croûte sèche. Dans quelques lésions, cependant, les phénomènes inflammatoires sont plus accusés. La papule est plus large, rouge vif, entourée d'une auréole rouge, la croûte est plus large, et soulevée par un peu de pus. En général, quand on arrache la croûte, on trouve au-dessous une petite ulcération profondément creusée, à surface humide et finement granuleuse. Quand la croûte tombe, au bout de 10 à 15 jours, elle laisse une petite cicatrice.

Les cicatrices qu'on voit, en très grand nombre, mêlées aux lésions en évolution sont blanches, légèrement déprimées, rondes et ont 1 à 2 millimètres de diamètre. Ce n'est guère qu'aux genoux qu'on en trouve d'un peu plus grandes. Du reste, les lésions en évolution actuellement sont presque aussi nombreuses que les cicatrices.

A aucun moment, elles ne sont douloureuses, même à la palpation, il n'y a, non plus, aucune démangeaison.

L'éruption est continue, c'est-à-dire qu'il se produit constamment de nouvelles lésions, d'une façon isolée et disséminée. Il ne se fait pas de poussées éruptives, et c'est à peine si la malade remarque un peu d'aggravation à l'époque menstruelle.

La sécrétion sudorale des mains et des pieds est peut-être légèrement exagérée, mais il n'y a pas de véritable hyperidrose.

Il n'existe aucun trouble de la santé générale, si ce n'est un peu d'anémie. Les fonctions digestives sont bonnes, sauf une légère tendance à la constipation. La menstruation est très peu abondante, pâle avec quelques interruptions et quelques pertes blanches. Du reste, la malade n'a été réglée qu'à 17 ans.

La maladie a débuté au mois de juillet 1890, par les coudes, elle a persisté depuis, en s'aggravant lentement et en s'étendant. Elle a disparu presque complètement pendant l'hiver dernier (1891-92), mais a récidivé depuis deux mois, avec plus d'intensité qu'auparavant.

Un traitement par les bains sulfureux et quelques bains de vapeur n'a produit aucune amélioration.

Traitement : bains deux fois par semaine. Lotions quotidiennes au sublimé 1/3000, ou à l'acide borique. Onctions avec : axonge, 40, acide salicylique et résorcine ââ 1 gramme, salol 0,50, deux fois par jour. — Tartrate ferrico-potassique.

Quinze jours après (28 mai), la malade m'écrit que, malgré le traitement ci-dessus, l'éruption s'est aggravée, « les boutons se sont répandus, et ressemblent à des pustules ombiliquées et un peu sanguinolentes, un peu plus petites que les pustules de la variole ».

Je lui prescris une pommade au glycérolé d'amidon et à l'extrait de

belladone, en continuant les lotions antiseptiques et le fer à l'intérieur.

15 *juillet* 1892. — Les lésions ont continué à s'aggraver depuis la dernière fois que j'ai vu Mlle D..., sans changer de caractère, elles se sont multipliées sur les parties déjà atteintes, et se sont étendues à tout le tronc, à l'exception du dos. Actuellement on n'en trouve pas sur la face et le cou.

Les membres supérieurs et surtout les avant-bras sont criblés de petites cicatrices blanches bien marquées de un à deux millimètres de diamètre, arrondies, elles sont mêlées d'un grand nombre de lésions en évolution, une cinquantaine environ de chaque côté. Celles-ci sont constituées par de petits nodules intra-dermiques profonds, qui ne tardent pas à donner naissance à une petite papule rouge du volume d'un grain de mil, surmontée d'une petite vésicule profonde ou d'une croûtelle; quelquefois il s'agit d'une pustule. Enfin la lésion se termine par une croûte qui tombe au bout d'une quinzaine de jours en laissant une cicatrice. Les plus grosses lésions ne dépassent pas le volume d'un grain de chènevis.

Les lésions des membres supérieurs siègent à la partie postérieure des épaules, sur les deux faces des bras, sur les deux faces des avant-bras, c'est là qu'elles sont le plus abondantes, et la face antérieure est tout à fait criblée de cicatrices. Les lésions manquent, ou sont rares dans le pli de coude, elles sont abondantes au coude du côté de l'extension, mais pas plus que sur le reste des avant-bras.

Nulle part il n'y a la moindre tendance au groupement, il n'y a même nulle part de confluence accidentelle de deux ou trois lésions. L'éruption devient plus rare sur la face dorsale des mains, on trouve cependant sur les doigts quelques lésions assez volumineuses et même suppurées, formant une pustule profonde, centrée par une minime croûtelle, comme s'il s'était formé d'abord une croûtelle, soulevée consécutivement par le pus. Les lésions sont moins nombreuses encore à la face palmaire, cependant on peut en trouver cinq ou six de chaque côté sur la main ou les doigts, ou sur leurs parties latérales, dans les régions où l'épiderme présente encore les caractères de l'épiderme palmaire. Elles sont constituées par de petits nodules dermiques durs et pâles, ou par de petites vésicules, enchâssées dans une base dure, profonde et presque sans rougeur. Leur volume est du reste très minime.

Aux membres inférieurs, les lésions sont en somme moins abondantes. Elles siègent aux fesses, aux cuisses, aux jambes, en respectant les creux poplités, mais sans abondance plus marquée au-devant des genoux. Il en existe quelques-unes sur le dos des pieds et sur la partie centrale de la plante, au sommet de la voûte plantaire. Il y a également moins de cicatrices qu'aux membres supérieurs, quoique les lésions individuelles soient plus volumineuses et plus enflammées.

L'état général de la malade est meilleur qu'à sa première visite.

Elle remarque qu'elle transpire plus abondamment depuis deux ou trois ans. Aujourd'hui le temps est plutôt frais, et l'on constate une hyperidrose manifeste des mains, que la malade essuie à chaque instant. L'éruption s'aggrave sous l'influence de la chaleur et de la sueur; il se fait toujours une poussée à la suite des journées très chaudes.

Traitement. — Douches froides; lotions de sublimé; poudrages à la poudre de talc salicylé; pilules avec extrait de belladone 0,01 et ergotine 0,10, deux par jour.

22 *juillet.* — Depuis sa dernière visite, il n'a pas paru de nouvelles lésions. Les anciennes sont en voie de rétrocession. Il faut du reste remarquer que la température s'est notablement abaissée. Sous l'influence des pilules, les sueurs ont notablement diminué.

24 *juillet.* — La semaine écoulée a été extrêmement chaude. Malgré les pilules de belladone la malade a notablement transpiré, et il s'est fait de nouvelles lésions, mais en bien moins grand nombre. Il faut les chercher pour les trouver. Je fais continuer le même traitement[1].

SYMPTÔMES. — Des observations que je viens de rapporter *in extenso* ou en résumé, il est possible de tirer une description d'ensemble succincte.

Il faut d'abord mettre à part les hidrosadénites de Verneuil. Leur description clinique est faite d'une façon magistrale depuis trente ans et, au point de vue anatomique, je n'ai rien de nouveau à y ajouter.

Le cas de Giovannini mérite aussi une place à part. Peut-être pourra-t-on le rattacher plus tard à la forme que j'ai surtout en vue, mais pour le moment je crois préférable de le laisser de côté, malgré les grandes analogies anatomiques.

L'éruption est constituée par des lésions généralement disséminées ou isolées; même quand elles sont très nombreuses dans un même endroit, elles ne sont jamais fusionnées en placards, si ce n'est dans des points très limités (Observations de Pollitzer et de Hallopeau et Claisse). L'élément éruptif débute par un très petit nodule, gros comme une tête d'épingle ou comme un grain de mil, dur, indolent, bien limité, situé à la partie profonde du derme ou même franchement sous-cutané, soulevant à peine la peau qui ne

1. J'ai appris depuis indirectement que l'éruption s'est fort atténuée et a presque disparu. Les cicatrices cependant persistent et les avant-bras notamment en sont criblés.

présente aucune altération ; il n'est guère perceptible qu'à la palpation qui donne la sensation d'un grain de plomb enchâssé profondément dans le derme. Peu à peu et toujours assez lentement ce nodule augmente de volume, devient adhérent au derme et fait corps avec lui. La peau est alors soulevée par une papule rouge et enflammée. La papule ainsi formée est toujours assez profonde, son volume varie de celui d'un grain de mil à celui d'un pois ; elle a souvent une couleur rouge cuivré qui ressemble assez à celle des syphilides pour que, dans plusieurs cas, on ait cru devoir essayer le traitement spécifique. Quand la lésion a acquis son complet développement, tantôt elle se surmonte d'une vésicule et tantôt elle aboutit à la suppuration. Dans la forme vésiculeuse (Bronson, obs. II) il s'agit d'une vésicule peu saillante, profondément enchâssée et qui souvent présente en son centre une minime croûtelle soulevée par le liquide. Un de mes examens microscopiques m'a permis de surprendre ce processus au début. La croûtelle occupe l'orifice sudoripare, et la poussée congestive continuant à évoluer au voisinage amène consécutivement une exsudation liquide dans l'épiderme qui soulève la croûtelle avec la couche cornée. Au bout de quelques jours, cette vésicule se dessèche en une croûte ou peut suppurer consécutivement.

Quand la lésion aboutit à la suppuration, l'on voit apparaître au sommet de la papule un point blanchâtre qui à la piqûre donne issue à une goutte de pus. Pollitzer a vu en même temps sortir un bourbillon ; Pick a remarqué qu'on pouvait par expression vider le nodule de son contenu sous forme d'une masse molle et de consistance cireuse ; Barthélemy a constaté un fait analogue. Quand les pustules sont petites, couvertes d'un épiderme mince et exposées à l'air, elles peuvent se dessécher en croûte, sans se rompre, et l'on trouve une papule centrée par une croûte brune, adhérente, enchâssée dans le derme ; sous la croûte on ne trouve pas de pus, mais seulement une petite ulcération creusée en puits. Si la lésion est plus volumineuse, si l'épaisseur de l'épiderme ou la protection des vêtements empêche la dessiccation, la suppuration se fait franchement, le petit abcès s'ouvre à

l'extérieur, puis il se fait une croûte aux dépens du suintement qui succède à l'ouverture. Dans les deux cas, une fois la croûte formée, la base enflammée s'affaisse peu à peu, mais la croûte, enchâssée dans le derme, ne tombe que lorsque la cicatrisation est achevée. Il reste une cicatrice plane ou déprimée, mais toujours bien marquée, sa largeur varie d'un millimètre à un centimètre, suivant la lésion qui lui a donné naissance, elle est rouge ou pigmentée au début et plus tard devient blanche.

L'éruption peut siéger à peu près partout, mais il est des régions qui paraissent respectées dans tous les cas, comme la région génitale, d'autres sont rarement et toujours très légèrement atteintes comme les creux poplités, les plis du coude, l'abdomen et la partie supérieure et moyenne du dos. En revanche, il est des régions que l'éruption atteint avec une prédilection marquée, ce sont d'une part la face et le cuir chevelu en s'étendant sur les parties antérieures et latérales du cou, les oreilles et la région maxillaire inférieure; d'autre part, les lombes et les membres du côté de l'extension. Aux membres supérieurs l'éruption prédomine aux coudes en remontant à la face postérieure des bras, en s'étendant aux avant-bras qui sont surtout atteints sur la face postérieure et les bords, aux deux faces des poignets et à la face dorsale des mains et des doigts. Aux membres inférieurs, l'éruption a deux foyers principaux, les fesses et les genoux, mais elle s'étend aussi aux faces postérieure, externe et antérieure des cuisses, à tout le tour des jambes, à la face dorsale des pieds, enfin avec une abondance particulière à tout le pourtour des cous-de-pied. Je n'ai point parlé encore de la paume des mains et de la plante des pieds, localisation très importante au point de vue nosologique. Dans ma première observation l'éruption était extrêmement abondante à la face palmaire des mains et des doigts, aussi abondante qu'à la face dorsale; dans plusieurs autres observations, on trouve notée la présence de lésions peu abondantes, mais très nettes à la paume ou à la plante (Obs. II, Bronson, Barthélemy I, Brocq).

Il y a des cas où l'éruption se fait d'une façon tout à fait

prédominante, soit à la tête, soit aux membres, et c'est à cette différence que correspondent les deux formes décrites par M. Barthélemy. Dans la deuxième observation de Barthélemy il y aurait eu, au dire du malade, des lésions analogues sur la muqueuse des joues ; ce fait serait très intéressant à contrôler. En tout cas, les fesses, les genoux et les coudes présentent d'habitude les lésions les plus volumineuses et les cicatrices les plus larges.

L'éruption se fait généralement d'une façon continue, c'est-à-dire qu'il apparaît de nouvelles lésions chaque jour ou chaque semaine suivant les cas. Il n'y a pas à proprement parler de poussées éruptives, constituées par l'apparition simultanée d'un grand nombre d'éléments. Il y a seulement des moments où l'éruption est plus abondante et où chaque jour voit éclore un grand nombre de lésions, séparées par des périodes d'accalmie mais non de rémission complète. Il est à remarquer que, lorsque l'éruption est plus abondante, les lésions évoluent plus vite et suppurent plus franchement et que, inversement, quand l'éruption est très lente, les éléments éruptifs eux-mêmes évoluent plus lentement. Du reste, on peut toujours voir des nodules s'arrêter dans leur évolution, se résorber et disparaître sans aboutir à la suppuration.

En aucun cas l'état général n'a été modifié par l'éruption, les malades sont souvent fatigués, anémiques ou présentent des troubles digestifs, mais ce sont là des circonstances qui peuvent avoir un rôle dans la production de l'éruption mais n'en sont pas le résultat. Ce n'est que dans le cas de Giovannini, avec une éruption tellement intense qu'elle mérite d'être considérée à part, qu'on a observé de la fièvre paraissant causée par l'affection cutanée.

La durée de la maladie est toujours assez longue. Dans aucun cas elle n'a été inférieure à plusieurs mois. Quelques cas n'ont duré que six ou huit mois, la plupart ont duré environ un an et encore n'est-on pas certain qu'elle fût réellement terminée après ce laps de temps. Chez quelques malades l'éruption durait, entrecoupée par des accalmies depuis plusieurs années, 4 ans et demi (Barthélemy), 14 ans (Obs. pers. I).

Étiologie. — Celle-ci reste tout à fait obscure, l'anémie,

les émotions ou les troubles digestifs signalés chez quelques malades étaient trop peu accusés et sont des circonstances trop banales pour qu'on puisse leur attribuer une éruption aussi rare et aussi spéciale. Dans ma seconde observation, le début de la maladie avait coïncidé avec l'apparition de sueurs exagérées et l'éruption s'aggravait sous l'influence des chaleurs de l'été. En somme, il vaut mieux laisser ce chapitre en blanc en attendant de nouveaux documents. Il est cependant intéressant de remarquer que la maladie semble s'aggraver vers l'âge de 20 ans, car c'est à ce moment que la plupart des malades ont pour la première fois songé à se soigner.

ANATOMIE PATHOLOGIQUE. — Les lésions débutent par un petit groupe de glomérules sudoripares, peut-être même par un seul et s'étendent en envahissant successivement les glomérules voisins, de telle sorte que ceux du centre sont les plus altérés. Au début on remarque une infiltration de cellules embryonnaires entre les anses glomérulaires, puis cette infiltration devient de plus en plus dense tout en restant limitée à la loge occupée par le glomérule. En même temps les cellules glandulaires prolifèrent, perdent leur forme, la netteté de leurs contours et leur disposition régulière. Le tube sécréteur devient un simple boyau de petites cellules indifférentes, sans caractère, il n'est plus reconnaissable que par la membrane propre qui persiste avec ses fibres musculaires lisses. Celle-ci disparaît à son tour et le glomérule n'est plus représenté que par un amas dense de leucocytes parmi lesquels on remarque certaines cellules d'aspect épithélioïde, qui proviennent probablement de l'épithélium glandulaire proliféré et se distinguent par leur noyau plus volumineux et moins vivement coloré par l'hématoxyline que celui des leucocytes et par leur protoplasma plus abondant. Il peut y avoir aussi des cellules géantes qui ont la même origine, c'est-à-dire qui sont les vestiges des tubes glandulaires dont les cellules ont proliféré et se sont fusionnées en formant des sortes d'amas.

Telle est l'explication que donne Pollitzer de la production des cellules géantes. Il la généralise même en attribuant à la même cause les cellules géantes qu'on trouve dans les syphilomes de la peau. L'interprétation me paraît très plausible, et

j'ai moi-même admis la production de cellules géantes — ou de figures tout à fait semblables — aux dépens des cellules glandulaires des glandes sébacées dans l'acné chéloïdienne[1]. Cependant elle ne s'applique peut-être pas à tous les cas, car dans les coupes que M. Darier a eu l'obligeance de me montrer, il y avait des cellules géantes dont la situation superficielle excluait cette origine.

Des glomérules les lésions se prolongent tout le long des conduits excréteurs qui sont accompagnés d'une traînée de leucocytes sur toute leur longueur, et qui présentent aussi des altérations parenchymateuses caractérisées par la multiplication des cellules de revêtement, mais en somme peu prononcées. Les lésions du conduit sont généralement proportionnelles à celles du glomérule et occupent toute la longueur. L'orifice externe est quelquefois entouré au niveau de la couche papillaire du derme d'une infiltration plus intense et surtout plus diffuse qui envahit les papilles voisines et l'épiderme y déterminant la production d'une vésicule.

Enfin les vaisseaux sanguins de toute la région sont entourés d'une gaine de leucocytes; cette altération qui est la plus étendue et occupe tout le cône vasculaire répondant aux glomérules malades, est souvent la plus frappante et la seule qu'on aperçoit si le fragment excisé ne comprend pas toute l'épaisseur du derme. Il ne paraît pas y avoir de lésion des lymphatiques.

Il y a une concordance parfaite au point de vue anatomique entre les descriptions de Fordyce, de Pollitzer et la mienne. La seule divergence est que Fordyce fait débuter les lésions par le tissu interstitiel, tandis que Pollitzer pense que l'infiltration leucocytique est consécutive à des altérations de l'épithélium glandulaire. Mes observations ne me permettent pas de trancher la question, car, si d'une part, le fait que chaque appareil glandulaire est altéré ou respecté dans sa totalité est en faveur de l'opinion de Pollitzer, celle de Fordyce d'autre part est corroborée par ce fait que j'ai plusieurs fois constaté, à savoir que, dans un glomérule, il peut y avoir des foyers d'inflammation limitée où les lésions sont beaucoup plus

1. W. Dubreuilh. Anatomie de l'acné chéloïdienne, *Annales de la policlinique de Bordeaux*. Juillet 1889.

accusées que dans les autres parties d'un même glomérule.

Le groupement de ces glomérules enflammés forme le nodule que l'on constate par l'examen clinique. Il a une forme un peu aplatie parallèlement à la surface, il est situé à la limite du derme et de l'hypoderme. Cette forme et cette situation du nodule sont dues à la distribution topographique des glomérules sudoripares qui constituent un plan plus ou moins continu à la face profonde du derme. Il peut même arriver, comme dans un de mes cas et dans celui de Jacquet, que les glomérules altérés forment sur la coupe une bande, une barre d'infiltration parfaitement limitée surtout à sa face profonde. Cela peut surtout s'observer si les glomérules sont très voisins.

Les lésions s'étendent lentement de proche en proche, en même temps que l'inflammation plus prononcée au centre aboutit à la suppuration. A partir de ce moment-là, tout devient diffus, les différents organes, les différents tissus sont envahis indifféremment, on n'a plus affaire qu'à un petit abcès intra-dermique. Cette terminaison se fait sans l'intervention des microbes ordinaires de la suppuration. Je n'ai pas trouvé de microbes dans mes coupes, Barthélemy et Darier, Pollitzer n'ont pas non plus trouvé de microbes dans le pus des lésions non encore ouvertes. Cela ne prouve pas d'une façon certaine qu'il n'y en a pas, cela prouve seulement que nous ne savons pas les trouver et qu'ils sont différents de ceux que l'on trouve habituellement dans le pus.

Les follicules pileux voisins du nodule sudoripare sont généralement indemnes, Pollitzer insiste sur ce fait que les follicules pileux qui traversaient le foyer inflammatoire n'étaient pas atteints. Fordyce remarque qu'ils ne présentaient d'autre lésion qu'un peu d'infiltration embryonnaire dans les points qui se trouvaient en contact avec le nodule. Dans les cas de M. Barthélemy où l'on voit signalées des lésions des follicules, il est expressément mentionné qu'il existait aussi des glandes sudoripares enflammées en contact avec eux. Il est très fréquent de voir des glandes sudoripares étroitement appliquées contre un follicule ou coiffant son extrémité profonde quand celle-ci se trouve au voisinage de la couche glandulaire. De plus il n'est pas rare de voir des glandes

sudoripares aberrantes dans le voisinage immédiat du follicule jusque dans la partie moyenne du derme, on en trouve notamment dans l'angle formé par la glande sébacée et le follicule. On conçoit aisément dans ces conditions que l'inflammation des unes puisse se transmettre facilement aux autres. Le fait se voit très bien dans une de nos pièces où une glande sudoripare en contact avec une glande sébacée lui a communiqué l'inflammation. Dans ce cas il semblait à première vue et sur certaines coupes que la glande sébacée était le point de départ de la lésion; mais l'étude de la série ininterrompue des coupes permettait de constater qu'elles n'étaient atteintes que secondairement et que le foyer primitif était une glande sudoripare. Si donc, dès cette période très précoce, avant qu'il y ait à proprement parler de suppuration, on trouve déjà que l'envahissement secondaire des glandes sébacées ou des follicules peut obscurcir le tableau anatomo-pathologique, à plus forte raison en est-il de même un peu plus tard quand ces lésions secondaires ont complètement masqué les lésions primitives et que l'inflammation s'est étendue, non seulement à la glande sébacée, mais au follicule et au tissu conjonctif voisin.

Nosologie. — L'affection dont je viens d'esquisser la des cription d'après les observations que j'ai rapportées ci-dessus et d'après celles de M. Barthélemy me paraît constituer une entité morbide assez bien définie, au point de vue de l'éruption, de la marche clinique et des lésions anatomiques. Le nom de folliculite sous lequel elle est décrite par M. Brocq me paraît inacceptable parce que le mot de follicule ne s'applique, en matière d'anatomie de la peau, qu'au follicule pileux ou tout au plus à l'appareil pilo-sébacé, lequel est tout à fait hors de cause. Il est évidemment abusif de qualifier de folliculite une affection exclusivement localisée dans les glandes sudoripares, et le cadre des folliculites est encore bien assez chargé pour qu'on ne l'encombre pas inutilement. J'en dirai autant du nom d'acné, et l'on ne comprend pas comment Bronson et Fordyce ont pu qualifier leur cas d'acné varioliforme alors qu'il existait des lésions à la paume des mains et que l'examen microscopique leur avait démontré que les

glandes sudoripares étaient seules atteintes. M. Barthélemy avait bien vu qu'il fallait à cette affection un nom nouveau; mais, faute de données anatomo-pathologiques précises, il a cherché des noms qui rappelaient l'aspect clinique de l'éruption. Il a choisi les noms d'acnitis et de folliclis qui rappellent justement les affections dont il fallait distinguer la maladie nouvelle. Du moment qu'il ne s'agit ni d'acné ni de folliculite, il me semble fâcheux de donner des noms qui auraient l'inconvénient d'entretenir pour la majorité du monde médical une confusion qu'il faudrait au contraire faire cesser. En l'absence d'une base étiologique certaine et en présence d'une localisation anatomique précise, il me paraît préférable de qualifier cette éruption d'hidrosadénite, puisqu'elle est constituée par une inflammation des glandes sudoripares. M. Barthélemy a donné deux noms parce qu'il distingue deux variétés, ou même deux espèces distinctes[1], cette distinction ne me paraît pas fondée au point de vue clinique. Dans les deux types les lésions débutent par un nodule dur, intra-dermique ou sous-cutané, suppurent d'une façon plus ou moins évidente et se terminent par des cicatrices; elles sont disséminées, c'est-à-dire qu'elles ne se fusionnent pas pour former des placards, ou du moins très exceptionnellement et justement les cas où il y a eu de véritables placards (Pollitzer, Hallopeau et Claisse) se rattachaient plutôt à l'acnitis qu'à la folliclis. Cette dernière pour M. Barthélemy serait caractérisée par le groupement des lésions et par le siège purement dermique des nodules au début. Or, dans l'observation VI de M. Barthélemy (folliclis) nous trouvons des nodules sous-cutanés, et le groupement, il prend soin de le dire, n'est que relatif; ce sont seulement des sièges de prédilection où l'éruption est plus abondante et qui au bout d'un certain temps sont criblés de cicatrices et de lésions à tous les stades.

La distinction n'est pas non plus justifiée au point de vue anatomique, car dans les trois cas où l'examen microscopique a donné des résultats nets (laissant de côté le cas de Giovannini), les lésions étaient à peu près identiques, et cependant

1. *Société française de dermatologie*, 13 mai 1892.

il s'agissait deux fois de folliclis (Bronson et Fordyce, Dubreuilh), une fois d'acnitis (Pollitzer).

En résumé il n'y a là qu'une seule et même maladie, et je préfère le nom d'hidrosadénite, qui exprime une réalité anatomique, aux noms d'acnitis et de folliclis qui ne rappellent qu'une ressemblance trompeuse.

Diagnostic. — La maladie avec laquelle l'hidrosadénite peut être le plus facilement confondue est l'*acné varioliforme* (Hebra), *acné pilaire* de Bazin. C'est sous ce nom qu'ont été publiés les cas déjà cités de Pick et de Bronson et je suis convaincu qu'en compulsant la bibliographie de l'acné varioliforme on y trouverait d'autres faits d'hidrosadénite[1]. Il faut d'abord distinguer l'acné nécrosante de Boeck qui peut siéger à la face et sur le tronc et qui débute par une petite papule centrée par un poil. Cette papule grandit peu à peu, prend une apparence œdémateuse et l'on y voit apparaître un piqueté hémorragique violet, qui serait tout à fait caractéristique. Dès qu'elle a acquis une certaine dimension elle se surmonte d'une croûte molle, très adhérente, qui grandit, envahit toute l'étendue de la lésion. Cette croûte qui, au moins au début, laisse encore voir par transparence le piqueté violet, recouvre une ulcération profonde et ne tombe que lorsque la cicatrisation est à peu près complète. Elle est constituée non par un exsudat mais par le derme nécrosé : il n'y a point de suppuration. L'acné pilaire de Bazin (à laquelle semble devoir être réservé le nom d'acné varioliforme) siège au front sur la lisière du cuir chevelu qu'elle peut déborder de part et d'autre, dans la barbe et les sillons naso-géniens ; la lésion, caractérisée par une croûte jaune, est généralement centrée par un poil, ne suppure pas et se termine par une cicatrice. De plus elle guérit assez facilement. Ni l'acné nécrosante ni l'acné varioliforme ne débute par un nodule profond, intradermique ou sous-dermique.

1. Plusieurs auteurs citent le cas de Grunewald (Ein Fall von Acne varioliformis mit tödtlichem Ausgange. *Monatshefte für praktische Dermatologie*, IV 1885, p. 81). Il s'agit là d'un fait tout différent, où l'éruption formée de papules dures, surmontées d'une croûte est comparée par l'auteur à la variole au stade de papulation. Ce n'est pas de l'hidrosadénite, mais cela ne paraît pas non plus être de l'acné varioliforme dans le sens de Hebra.



Les *folliculites* constituent un groupe encore assez confus quoique les travaux récents y aient distingué des types assez nets. Ce sont par définition des maladies du follicule pilo-sébacé amenant d'habitude la chute du poil, définitive ou non. Je ne puis pas entrer dans le détail du diagnostic différentiel de l'hidrosadénite avec toutes les folliculites, celles-ci sont toujours centrées par un poil et ne sauraient se développer en des points où il n'y a point de follicules comme à la paume des mains et la plante des pieds.

Il est encore une autre affection peu connue en général et qui présente manifestement de grandes analogies avec celle qui nous occupe, je veux parler de l'éruption qui a été décrite sous les noms d'*hydroa vacciniforme* (Bazin), *summer eruption* et *summer prurigo* (Hutchinson). C'est une éruption disséminée constituée par des papules, des vésicules, des bulles ou quelquefois des pustules, laissant à sa suite des cicatrices indélébiles, varioliformes, siégeant à la face, la nuque, les mains et les avant-bras, mais pouvant se généraliser, enfin durant pendant des années, récidivant tous les étés pour disparaître aux premiers froids; le début en est souvent brusque à la suite d'une journée de chaleur ou d'exposition au soleil. Je ne veux pas dire que cette éruption estivale doive être versée entièrement dans les hidrosadénites, d'abord parce que je n'ai aucune donnée anatomique qui me permette de le faire, ensuite parce qu'il y a des différences cliniques très manifestes. La récidive estivale très régulière, le prurit très marqué, l'influence évidente dans bien des cas de l'exposition à la lumière solaire, le début fréquent par des taches érythémateuses et par de grandes bulles distinguent suffisamment les deux affections. Cependant, quand on lit les observations publiées récemment, on ne peut manquer d'être frappé par les différences qui les séparent entre elles et par les analogies que quelques-unes présentent avec les hidrosadénites. Ainsi dans l'observation de C. Berliner[1] on voit les lésions débuter par un nodule sous-cutané qui ne peut être senti qu'à la palpation; le prurit est souvent très modéré; si dans cer-

1. Carl Berliner. Ueber Hutchinson's Sommer-prurigo und Sommer-eruption. *Monatshefte für prakt. Dermatol.* 1890, II, p. 449.

tains cas la protection contre le soleil suffit pour faire disparaître l'éruption, dans d'autres elle se généralise aux parties découvertes. Enfin je crois me rencontrer sur ce point avec M. Vidal qui dit à propos d'un malade présenté par M. Besnier (Soc. de dermatol., 12 mai 1892, p. 275) : « Il y a plusieurs années que j'ai attiré l'attention de mes élèves sur les folliculites et périfolliculites sudoripares, encore peu connues, plus fréquentes pendant la saison chaude et généralement confondues avec l'eczema papulatum ou avec le prurigo, en particulier avec l'affection décrite sous le nom de prurigo d'été. » Cette question ne pourra être résolue que par l'étude anatomique du prurit estival.

Le cas publié par M. Lukasiewicz[1] sous le nom de *folliculitis exulcerans* se rapproche évidemment de l'hidrosadénite, cependant il ne me paraît pas possible d'identifier les deux maladies comme le fait M. Pollitzer dans l'article précité. Dans le cas de Lukasiewicz l'éruption formait des groupes véritables, limités, à marche sensiblement centrifuge. Les lésions n'étaient pas suppuratives mais ulcéreuses. Il se formait des ulcères creux à fond granuleux, saignant, à tendance extensive, parfois à bords décollés; il y eut bien quelques abcès, mais ils étaient profonds et paraissaient consécutifs à l'ulcère; enfin la marche de la maladie fut accidentée d'épisodes tout à fait étrangers à l'hidrosadénite, tels que périostites et douleurs violentes dans les os et les articulations. Les lésions beaucoup plus volumineuses ne purent être guéries que par le raclage. Au point de vue anatomique le début par les glandes sudoripares ne ressort pas nettement de la description très minutieuse de l'auteur, il s'agit plutôt d'un granulome qui débute au milieu du derme par un amas de cellules embryonnaires avec des cellules épithélioïdes et géantes, sans qu'il y ait de glandes à ce niveau; celles-ci ne sont intéressées que consécutivement. Le granulome ainsi formé atteint la surface et s'ulcère mais ne suppure pas.

1. WLADIMIR LUKASIEWICZ. Folliculitis exulcerans. *Ergänzungsheft zum Archiv für Dermatologie.* 1891, p. 57.

V

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE
DE
L'ARTÉRITE OBLITÉRANTE PROGRESSIVE
ET DES
NÉVRITES D'ORIGINE VASCULAIRE

VALEUR SÉMÉIOLOGIQUE DE LA CLAUDICATION INTERMITTENTE POUR LE DIAGNOSTIC PRÉCOCE DES OBLITÉRATIONS ARTÉRIELLES DES MEMBRES

Par MM. **A. DUTIL** et **H. LAMY**

(TRAVAIL DU LABORATOIRE DE LA CLINIQUE DES MALADIES DU SYSTÈME NERVEUX)

PLANCHE II

Nous avons pu récemment, grâce à la libérale obligeance de M. Berger, chirurgien à l'hôpital Lariboisière, pratiquer l'examen anatomique d'une jambe amputée pour une gangrène ischémique de l'extrémité du 3e orteil. L'opéré avait déjà subi, trois ans auparavant, l'amputation de l'autre jambe pour des accidents de même ordre. L'histoire clinique du cas et les lésions vasculaires que nous avons constatées nous autorisent, croyons-nous, à le présenter comme un nouvel exemple de cette singulière affection que Friedländer a décrite en 1876 sous le nom d'*artérite oblitérante*.

Notre examen n'a pas porté seulement sur l'état des conduits artériels et veineux. Les différents nerfs du membre amputé ont été, de notre part, l'objet d'une exploration atten-

tive et les altérations très prononcées dont ils étaient le siège nous ont paru consécutives et subordonnées aux lésions des vaisseaux. Nous aurons donc particulièrement en vue, dans la première partie de cette étude, la description : 1° de l'*artérite oblitérante ;* 2° de la *névrite d'origine vasculaire* que nous avons rencontrées.

Dans un second chapitre nous résumerons, en ses traits essentiels, l'histoire de l'artérite oblitérante progressive. Puis, mettant à profit un certain nombre d'observations qui nous ont été obligeamment communiquées par notre maître, M. le professeur Charcot, nous nous attacherons à montrer la valeur que présente, pour le diagnostic précoce des oblitérations artérielles des membres, le symptôme : claudication intermittente.

I

OBSERVATION. — *Résumé :* Homme 40 ans, ni syphilitique, ni alcoolique, ni diabétique. En 1887, claudication intermittente, puis cyanose et douleurs permanentes au pied droit. En 1888, gangrène et amputation des deux premiers orteils du côté droit. En 1889, ulcération gangreneuse et amputation de l'orteil gauche. En 1890, douleurs vives, cyanose et refroidissement du pied droit, eschares et taches ecchymotiques sur le gros orteil et le dos du pied droit; amputation de la jambe droite au lieu d'élection. En 1892, douleurs atroces dans le pied gauche, prédominant dans le troisième orteil, puis cyanose et abaissement de la température du pied, taches ecchymotiques et ulcération des deuxième et troisième orteil. Amputation de la jambe au tiers supérieur. Cicatrisation lente, difficile; mort par accidents pulmonaires, probablement d'origine embolique : artérite oblitérante et altération des nerfs périphériques.

— M. R..., 40 ans, n'a jamais fait de maladie grave antérieurement. Pas de syphilis. Bien qu'ayant séjourné quelque temps en Indo-Chine, il n'a jamais eu d'accès de fièvre palustre. Il n'est ni alcoolique, ni goutteux, ni diabétique ni albuminurique.

En mai 1887, M. R... présenta certains troubles de la marche très particuliers, au sujet desquels il consulta M. le professeur Charcot et M. le docteur Hénocque. Voici, en quelques mots, ce dont il se plaignait. Au début de la marche, tout allait bien et il n'éprouvait aucune gêne. Mais au bout de quelques minutes il commençait à ressentir un engourdissement douloureux dans les pieds et dans les jambes, surtout du côté droit. Cette sensation, légère d'abord, devenait pénible, intolérable s'il

persistait à marcher; et une crampe très douloureuse, envahissant alors les deux mollets, obligeait le malade à s'arrêter et à s'asseoir. Après quelques minutes de repos, tout était calmé et M. R... pouvait se remettre en marche; mais quelques centaines de pas plus loin, les mêmes symptômes se reproduisaient invariablement, et toute course de longue haleine était devenue impossible.

Les accidents, remontant déjà à quelques mois, s'étaient bornés au début à ces sortes d'*accès* douloureux survenant seulement à l'occasion de la marche. Mais actuellement les fourmillements douloureux existaient d'une façon permanente, même au repos complet. En outre ces mêmes parties étaient constamment le siège d'une cyanose assez prononcée.

En présence de ces symptômes. M. le professeur Charcot porta le diagnostic de *claudication intermittente d'origine artérielle* typique, et une prescription fut établie en conséquence, portant entre autres la recommandation expresse de ne jamais marcher jusqu'à la production des symptômes douloureux en question.

A partir de cette époque, M. R... a été suivi par M. le docteur Berger qui a bien voulu nous remettre la note suivante.

« En 1888, à la suite de douleurs très vives, la gangrène envahit les deux premiers orteils du pied droit. M. Verneuil pratiqua l'amputation de ces deux orteils : les suites de l'opération furent simples; mais la plaie d'opération, qui n'avait pas été réunie, mit un temps très long à guérir.

Un an environ après, vers le mois de mars 1889, M. R... me pria de venir examiner le quatrième orteil du pied gauche, qui, après avoir été le siège de douleurs analogues, présentait une petite ulcération gangreneuse circonscrivant la partie postérieure de l'ongle. La gangrène parut se limiter à cet orteil dont je pratiquai l'amputation au bout d'un ou deux mois. La réunion par première intention fut suivie d'une guérison rapide.

Depuis un an surtout, M. R... se plaignait de sensations douloureuses, de froid et de brûlure alternant, principalement dans le pied droit qui était le siège de troubles circulatoires (algidité, cyanose) favorisés par les basses températures.

Au mois d'août 1890, à la suite d'une promenade dans un endroit humide, des douleurs excessivement vives éclatèrent dans le membre droit qui resta froid et violacé; impossible de le réchauffer. En l'examinant, *je ne trouvai les battements ni de la pédieuse, ni de la tibiale postérieure*. Les battements artériels au contraire existaient à gauche. Bientôt apparut, vers le bord antérieur du tibia (au tiers inférieur de la jambe) et sur le gros orteil deux taches ecchymotiques bientôt remplacées par des eschares. Celle de la jambe ne fit que peu de progrès; celle de l'orteil au contraire progressa rapidement au milieu de douleurs atroces; bientôt

toute la face dorsale du pied fut envahie par la gangrène qui atteiguit même la partie inférieure de la jambe. Les pulvérisations phéniquées, pratiquées avec un vaporisateur à vapeur, pouvaient seules calmer les douleurs. Cependant malgré toutes les précautions prises pour éviter la transformation putride de la gangrène, un état septique fit apparition avec une température de 39° à 40°. Quoique la gangrène ne fût pas limitée, je me décidai à pratiquer l'amputation de la jambe droite au lieu d'élection à la fin du mois d'octobre. L'absence complète de saignement par les ramuscules artériels, après qu'on eut enlevé la bande d'Esmarch, mérite seule d'être notée. La réunion par première intention avec drainage réussit en très grande partie. Au niveau de la partie moyenne de la plaie s'établit néanmoins un peu de suppuration, et il se produisit une fistule qui, bien qu'elle ne donne passage qu'à une quantité insignifiante de liquide, ne s'est jamais depuis lors complètement fermée. L'opération avait aussitôt coupé court aux douleurs et à l'état fébrile.

A partir de ce moment, M. R... changea tout son mode d'existence : il se résolut à vivre dans le Midi presque toute l'année, pour éviter les variations de température et surtout le froid. Il marchait librement avec un pilon.

Il y avait près de deux ans que les derniers accidents avaient éclaté, quand M. R... fut repris subitement et sans cause, vers le milieu de juin 1892, d'une nouvelle crise douloureuse analogue à celles qui avaient précédé l'apparition de toutes ses gangrènes : sensation de refroidissement ou de brûlure du pied gauche, siégeant principalement au niveau du troisième orteil et sur la face dorsale du pied au voisinage; cyanose et abaissement de la température du pied. Il revient à Paris où, bientôt après, je constatai une tache ecchymotique sur la face interne de cet orteil. Cette tache grandit bientôt et se mit à suinter; le pied prit en même temps une coloration asphyxique plus prononcée. En quelques jours cette coloration atteignit la région tarsienne. *Ni la pédieuse, ni la tibiale postérieure ne présentaient de battements; la sensibilité à la piqûre était abolie sur la plus grande partie de l'avant-pied.*

En attendant que l'amputation pût être proposée, on essaya, sans en rien obtenir, de l'action des courants continus. Bientôt les douleurs devinrent de plus en plus violentes, résistant à 12 centigrammes de morphine donnés en injection dans les 24 heures. Le pied devint le siège d'un œdème considérable; une traînée angioleucitique apparut à la jambe, et la température commença à s'élever.

C'est dans ces conditions que l'amputation de la jambe gauche, au lieu d'élection, fut pratiquée le 20 juillet 1892.

Après l'ablation de la bande d'Esmarch, l'artère tibiale antérieure et le tronc tibio-péronier étant liés, je restai près d'une demi-heure en face de la plaie ouverte, sans voir littéralement couler le sang des artères musculaires; je mis de confiance quelques ligatures sur les

vaisseaux dont je voyais la section, et je réunis les lambeaux après avoir drainé la plaie.

Les jours suivants, il y eut encore des douleurs très vives; la réunion échoua; il se produisit sur le lambeau intérieur une eschare grande comme une pièce de cent sous, qui tomba d'elle-même. La plaie tout entière se recouvrit d'eschares pulpeuses, et fournit une suppuration très abondante et très fétide. Malgré ces complications qui ne peuvent être dues qu'aux conditions de vitalité inférieure et de mauvaise nutrition du moignon, l'état général est redevenu absolument bon, et quoique la cicatrisation par granulations doive se faire longtemps attendre encore, on est fondé à croire que rien ne viendra entraver la guérison ».

Peu de temps après, le malade a succombé à des complications pulmonaires (foyers de congestion multiples) d'origine probablement embolique.

Examen anatomique du membre amputé (Cinq heures après l'opération.) — Aspect extérieur. — Les lésions apparentes sont les suivantes : 1° une ulcération gangreneuse de la dimension d'une pièce de cinquante centimes, située à l'extrémité et sur le côté interne du troisième orteil. Cette ulcération intéresse toute l'épaisseur de la peau; 2° des taches ecchymotiques de mêmes dimensions sur la face plantaire du gros orteil; sur la face dorsale du 2e orteil; sur la face dorsale de l'avant-pied, à 4 centimètres de la base du 3e orteil. Pas d'œdème, pas de gonflement inflammatoire. La peau est partout ailleurs souple et ne présente aucune autre altération d'ordre trophique.

Examen macroscopique des vaisseaux. — *Artères.* — Les artères tibiales antérieure et tibiale postérieure sont très difficiles à isoler, car la gangue conjonctive du faisceau vasculaire est épaissie, plus dure, plus résistante qu'à l'état normal. A la palpation, ces artères donnent la sensation de cordons durs et résistants, peu élastiques. Leur épaisseur et leur consistance sont partout uniformes. En aucun point de leur trajet on ne constate d'induration athéromateuse, de plaques calcaires.

Sur les coupes transversales et dans toute l'étendue de leur parcours, le calibre de ces artères est complètement oblitéré par un tissu brunâtre, adhérent à la paroi, et assez résistant pour qu'on ne puisse introduire dans le vaisseau même la pointe d'un stylet.

Les autres artères de la jambe et du pied présentent les mêmes modifications.

Les *veines* superficielles et profondes ne sont pas oblitérées. Elles sont vides de sang (la bande d'Esmarch a été appliquée). Leur calibre est partout régulier; elles ne sont le siège d'aucune dilatation variqueuse. Sur certains points de leur trajet, les veines collatérales des artères tibiales paraissent être épaissies, mais cet épaississement de la paroi est peu prononcé et n'est pas perceptible au doigt; il n'est apparent que sur la coupe transversale du vaisseau. Ces veines sont fortement accolées à l'artère par des tractus conjonctifs évidemment plus

durs, plus résistants que ceux qu'on rencontre habituellement à l'état normal dans les paquets vasculaires.

Examen histologique des artères et des veines. — Des fragments de l'artère tibiale antérieure, de la tibiale postérieure et des artères plantaires avec leurs veines collatérales ont été prélevés à différentes hauteurs de leur trajet et placés, soit dans la liqueur de Muller, soit dans l'alcool, en vue de l'examen microscopique. Tous ces vaisseaux présentant des altérations identiques, nous nous bornerons àdécrire une coupe transversale de l'artère tibiale antérieure et de ses deux veines collatérales, prise à la partie moyenne de la jambe. (Voir pl. II, fig. 1.)

Examinée à un faible grossissement (object. 1 ocul. 2, de Verick), la coupe de l'artère, colorée au picro-carmin, apparaît comme celle d'un cylindre plein et régulier. La lumière du vaisseau est entièrement obstruée par un tissu parfaitement organisé et que limite en dehors le feston de la lame élastique interne. Ce tissu semble se continuer et se confondre avec l'endartère sans ligne de démarcation bien apparente. Il est criblé de pertuis de forme et de dimensions variées qui répondent à des sections de vaisseaux néoformés. Parmi ces sections de vaisseaux, on en remarque une de calibre plus considérable, située, suivant les coupes, tantôt au centre même du calibre de l'artère, tantôt rejetée sur l'un de ses côtés et qui est vraisemblablement le vestige du canal artériel.

La lame élastique interne se dessine nettement avec son contour festonné, sa réfringence et sa coloration. Sur quelques coupes elle nous a paru s'interrompre en un ou deux points de son trajet, mettant ainsi en continuité directe l'endartère et la tunique moyenne du vaisseau.

La *tunique moyenne* de l'artère comparée à la tunique correspondante de l'artère tibiale antérieure d'un sujet normal et de même âge est notablement épaissie, d'un quart environ. Cet épaississement n'est pas uniforme; il prédomine tantôt sur une partie du contour de l'artère, tantôt sur un autre. Sur la coupe de cette tunique, plus particulièrement dans ses plans extérieurs, on aperçoit les orifices de section de vasa vasorum de calibres variés.

La tunique *externe* est très hypertrophiée. Son épaisseur est certainement double de celle de la tunique correspondante de l'artère normale prise pour terme de comparaison. La lame élastique externe participe nettement à cette hypertrophie. Le tissu conjonctif de la tunique externe, légèrement réfringent et vivement coloré par le carmin, est formé de faisceaux épaissis, à direction généralement transversale. Sur certaines coupes on le voit se continuer sans interposition de tissu connectif lâche avec le tissu conjonctif de la tunique externe des veines collatérales.

La tunique externe de l'artère et le tissu cellulo-adipeux ambiant sont traversés par des artérioles dont les parois sont épaissies. Quelques-

unes sont oblitérées comme l'artère principale. Indépendamment de ces artères on voit de nombreux canaux sanguins, sans paroi propre et paraissant comme sculptés dans l'épaisseur des bandes conjonctives.

En résumé : Obstruction totale de l'artère tibiale antérieure par un thrombus organisé et très vasculaire ou par un processus d'endartérite végétante; hypertrophie des tuniques moyenne et externe de l'artère; épaississement et induration de la gangue conjonctive du faisceau vasculaire; développement et multiplication des vasa vasorum dans les couches moyenne et externe de l'artère. Lésions inflammatoires de quelques-uns de ces petits vaisseaux ayant abouti pour quelques-uns d'entre eux à l'oblitération. Telles sont les modifications anatomiques que nous a montrées l'examen d'ensemble de la coupe et qu'un grossissement supérieur va nous permettre de préciser.

(Vu avec l'oc. 1 et l'objectif 7.)

Le thrombus qui remplit l'artère est constitué par du tissu conjonctif jeune, des cellules fusiformes, des cellules plates et de minces fibrilles. En se juxtaposant ces divers éléments forment des trabécules que séparent des espaces clairs correspondant à la section des nombreux capillaires néoformés. Quelques vaisseaux néoformés, d'un calibre plus grand, possèdent une paroi propre parfaitement différenciée, laquelle est constituée par une couche de fibres cellules orientées circulairement autour du vaisseau, doublée intérieurement d'une couche de cellules endothéliales tuméfiées et faisant saillie dans la lumière du canal. Cette disposition est surtout bien marquée autour du conduit principal situé au centre du thrombus (fig. 1). Sur beaucoup de points l'endartère ne se distingue pas du thrombus, mais sur certaines coupes on le reconnaît, épaissi et traversé par des capillaires néoformés, à la direction de ses fibres parallèles aux ondulations de la lame élastique interne.

Sur quelques coupes, nous avons vu nettement la lame élastique s'interrompre par endroits et des vaisseaux provenant de la tunique moyenne pénétrer par cette brèche dans le tissu du thrombus.

L'hypertrophie de la tunique moyenne est due principalement au développement du tissu connectif qui sépare les plans concentriques des fibres musculaires et au développement d'un riche réseau vasculaire qui s'étend jusqu'au voisinage immédiat de la lame élastique interne. Les fibres lisses ne sont pas atrophiées; elles présentent même en quelques points de la paroi un accroissement manifeste quant à leur nombre et à leurs dimensions.

Dans la tunique externe il faut noter l'épaisseur excessive et la réfringence des fibres conjonctives, la vascularisation intense du tissu, l'état d'inflammation chronique des artérioles de toutes dimensions qui se traduit par l'épaississement de leur paroi, l'infiltration de cette paroi par des cellules rondes (coloration à l'éosine et à l'hématoxyline), la tuméfaction de leur endothélium et parfois l'oblitération de leur cavité.

Telles sont, à quelques légères variantes près, les lésions que nous

avons observées sur tout le trajet des artères principales de la jambe et du pied.

Des coupes transversales des deuxième et troisième orteil nous ont montré que les collatérales de ces orteils étaient également obstruées ou en voie d'oblitération.

Les vaisseaux du réseau sous-dermique ont pour la plupart perdu leur paroi propre; ils se présentent sous l'aspect de canalicules qui semblent sculptés dans le tissu scléreux environnant; leurs cellules endothéliales ont fréquemment disparu. Un grand nombre des papilles vasculaires de la peau ne sont plus représentées que par un petit bloc fibreux, vestige du bouquet capillaire disparu..

Nous avons recherché avec le plus grand soin, sur des coupes qui avaient été soumises à l'action de l'acide osmique, s'il n'existait pas de taches de dégénérescence graisseuse dans les parois artérielles. Nous n'avons rien trouvé qui rappelle le processus athéromateux. Il s'agit donc d'un artérite oblitérante plastique et diffuse des canaux de tout calibre depuis les gros troncs jusqu'aux plus fins capillaires du derme. Le processus d'inflammation chronique qui la caractérise, intéresse, nous l'avons vu, les trois tuniques des artères. Il a abouti à l'oblitération du conduit par un tissu de substance conjonctive à la production duquel l'endartérite végétante et la thrombose ont évidemment collaboré, dans quelle proportion, il est bien difficile de le dire, étant donné le stade partout avancé des lésions que nous avons rencontrées.

Examen des veines. — Les veines collatérales des artères sont le siège d'un travail inflammatoire de même ordre, mais beaucoup moins prononcé. En aucun point nous n'avons rencontré de thrombus obstruant la lumière du vaisseau. Leurs trois tuniques sont considérablement épaissies. Sur le plus grand nombre des coupes que nous avons examinées, l'endoveine est épaissi sur tout le contour du conduit et forme en maints endroits des bourgeons de structure conjonctive parcourus par de nombreux vaisseaux et faisant saillie dans l'intérieur de la veine.

L'examen d'un certain nombre de coupes après coloration par les couleurs d'aniline ou traitées par la méthode de Gram a été complètement négatif.

Examen des nerfs. — Les principaux nerfs de la jambe et du pied ont été disséqués avec soin. Les seules altérations apparentes à l'œil nu que nous ayons rencontrées sont les suivantes :

Les nerfs collatéral plantaire interne du gros orteil, collatéral plantaire externe du deuxième orteil, et collatéral plantaire interne du troisième orteil présentaient, au niveau et un peu au-dessus de l'articulation métacarpo-phalangienne, une teinte rougeâtre. Là, les vaisseaux de la gaine étaient manifestement injectés et le nerf tuméfié.

Des fragments de ces rameaux nerveux des collatéraux dorsaux des orteils, du plantaire interne, du tibial antérieur, du tibial postérieur,

des filets cutanés prélevés à la jambe et au pied ont été placés soit dans une solution d'acide osmique à 1 p. 100, soit dans la liqueur de Müller.

Les nerfs traités par l'acide osmique ont été examinés après dissociation et sur des coupes transversales.

Le *nerf tibial antérieur* n'offre pas de lésions histologiques appréciables, du moins en ce qui concerne les tissus nerveux. Mais l'artère principale des nerfs, et quelques artérioles intrafasciculaires sont le siège d'une périartérite et d'une endartérite évidentes. Toutefois leur lumière est perméable. La dissociation de fragments de ces nerfs pris à la partie moyenne et au bas de la jambe ne nous a montré que des tubes à myéline normaux.

Nerf tibial postérieur. — Sur les coupes transversales de ce nerf, on voit que l'artère centrale est complètement oblitérée par un thrombus organisé, fibreux. Ses parois sont très épaissies (voir fig. 2). La plupart des artérioles qui traversent le tissu périfasciculaire sont également obstruées ou en voie d'oblitération, il en est de même des vaisseaux intra-fasciculaires. Les travées conjonctives à l'intérieur des faisceaux nerveux sont très hypertrophiées; en maints endroits des bandelettes scléreuses pénètrent et dissocient les faisceaux nerveux. Dans quelques faisceaux les tubes à myéline sont clairsemés sur certains points. Les dissociations nous ont montré un certain nombre de tubes en voie de dégénération (fragmentation de la myéline, multiplication des noyaux, etc.).

Le *nerf plantaire interne* présente les mêmes altérations, mais à un degré plus avancé. Les tubes disparus sous les coupes transversales sont en plus grand nombre. Les nerfs collatéraux des orteils, le nerf *collatéral dorsal du* 3[e] *orteil* en particulier, qui se distribue la partie de cet orteil, siège de l'ulcération gangreneuse, sont presque entièrement dégénérés. Sur les préparations par dissociation on voit que la très grande majorité des tubes sont réduits à l'état de gaines vides ou en état de dégénération. On compte les tubes sains. Sur les coupes transversales on constate que, hormis quelques vaisseaux fortement distendus et remplis de globules, (ceci est dû probablement au refoulement du sang vers les extrémités du membre par la bande d'Esmarch), presque toutes les artérioles sont épaissies, ou oblitérées. Les faisceaux nerveux ne sont plus représentés que par une nappe de tissu fibreux, disposée en strates concentriques au milieu desquelles apparaissent quelques rares tubes à myéline.

En comparant les altérations des différents nerfs collatéraux on voit que le plus lésé de ces nerfs est précisément le collatéral dorsal du troisième orteil qui correspond à la plaque de sphacèle.

Ainsi donc, oblitération ou endo-périartérite de la plupart des vaisseaux extra ou intra-fasciculaires, sclérose intra-fasciculaire, et disparition d'un nombre de tubes d'autant plus

grand que l'on se rapproche davantage de la périphérie. Telles sont les lésions que nous avons constatées sur le trajet des nerfs.

Sans doute le mode de distribution des artères dans les troncs nerveux est tel qu'il est bien difficile d'établir un rapprochement étroit entre la topographie des lésions vasculaires et celle des lésions des tubes nerveux. Il faut bien reconnaître cependant qu'il y a, dans le cas qui nous occupe, une sorte de parallélisme entre les deux ordres d'altérations. Il nous paraît donc légitime d'attribuer la dégénération des nerfs à l'épaississement, à l'oblitération de leurs artères nourricières. Privée de l'irrigation sur tel ou tel point de son trajet, la fibre meurt, se désagrège et la dégénérescence wallérienne s'ensuit. Par là, l'observation que nous venons de rapporter nous paraît fournir un nouvel appoint à l'histoire, encore toute récente, de cette variété de névrite que MM. Joffroy et Achard ont été les premiers à signaler et à décrire[1], la névrite d'origine vasculaire.

En terminant la partie anatomo-pathologique de ce travail, nous devons faire remarquer que les lésions névritiques, lésions qu'on ne recherche pas toujours avec le soin voulu, dans les cas de gangrène ischémique des membres, jouent probablement un rôle très important dans la pathogénie des douleurs violentes, des anesthésies ou hypéresthésies, des troubles trophiques et même du sphacèle qu'on observe en pareille circonstance. Sans doute il y a des gangrènes qui viennent directement de l'oblitération des artères, comme il y a des gangrènes, même massives, MM. Pitres et Vaillard, l'ont montré[2], qui relèvent uniquement de lésions périphériques des nerfs. Il n'en est pas moins légitime d'admettre que dans les faits où l'oblitération artérielle est à l'origine des accidents, les altérations des nerfs qu'elle peut produire interviennent efficacement pour déterminer l'apparition sur telle ou telle partie du membre ischémié, d'une plaque de gangrène ou de quelque autre trouble trophique localisé.

1. Joffroy et Achard, *Arch. méd. expérim.*, 1889, p. 229.
2. Pitres et Vaillard, *Arch. de physiol.*, 1885, p. 106.

II

Le type d'artérite décrit par Friedländer[1] en 1876 et auquel appartient incontestablement le cas que nous venons de relater, repose encore sur un petit nombre de faits. Nous allons les rappeler brièvement, en ne retenant que ceux où les lésions vasculaires ont été l'objet d'un examen histologique attentif et précis.

En 1879, von Winiwarter[2] a rapporté l'histoire d'un cas de gangrène ischémique de pied, observé par Billroth et ayant nécessité l'amputation. Les altérations vasculaires y sont identiques à celles décrites par Friedländer. C'est le même processus d'inflammation chronique des petites et des moyennes artères, parfaitement distinct du processus athéromateux, s'accompagnant de lésions appréciables du côté des veines, aboutissant au rétrécissement puis à l'oblitération des artères et partant à la gangrène des extrémités. Viennent ensuite les observations de Burow[3], de Will[4], de M. Heydenreich (de Nancy)[5], de M. Routier[6], de Riedel[7]. Dans une communication au 20e congrès allemand de chirurgie, M. Zœge-Manteuffel dit avoir observé six cas de gangrène déterminée par l'artérite oblitérante décrite par Friedländer et von Winiwarter. Citons enfin deux observations relatées par Widenmann[8]. Si l'on compare ces faits on est conduit, à l'exemple des auteurs qui les ont observés, par l'identité des lésions vasculaires et la très grande analogie des détails cliniques propres à chacune d'elles, à les rattacher à une forme particulière d'ar-

1. Friedlander, *loc. cit.*
2. Von Winiwarter, *Arch. für klin. Chir.*, t. XXIII, p. 202.
3. Burow, *Berliner klin. Wochensch.*, 1883, p. 507.
4. Will, *Berliner klin. Wochensch.*, 1886, p. 268.
5. Ce cas a été le point de départ de deux mémoires fort intéressants de M. Étienne, *Revue méd. de l'Est*, 1887, p. 289 et de MM. Étienne et Baraban, *Revue méd. de l'Est*, 1889, p. 513. (Voir le travail de M. Heidenreich paru dans la *Semaine médicale* du 9 juillet 1892.)
6. Routier, *Bull. de la Soc. de chir.*, 1887, p. 526. (Voir aussi dans la thèse de M. Priolbau. sur le *Rétrécissement généralisé des artères*, Paris, 1887, les cas de M. Le Dentu et celui de M. Duflocq, etc.)
7. Riedel, *Centralbl. f. Chirurg.*, 1888, p. 554.
8. Widenmann, *Beiträge zur klin. Chir.*, t. IX, 1892, p. 218.

térite parfaitement distincte de l'athérome avec lequel on l'a sans doute fréquemment confondue.

L'artérite oblitérante dont il s'agit ici s'observe plus souvent chez l'homme. C'est une affection de l'âge adulte, de la seconde période de la vie qui s'étend de la 30e à la 60e année.

Son étiologie est des plus obscures. Ni l'alcoolisme, ni la syphilis, ni l'impaludisme ne se retrouvent à son origine; elle n'est pas liée non plus à tel ou tel état diathésique déterminé. Elle ne coïncide ni avec le diabète, ni avec l'albuminurie. Comme l'athérome, comme toutes les modifications anatomiques des artères des membres qui aboutissent par une évolution lente à l'oblitération de ces conduits, elle détermine dans les membres où elle siège, et longtemps avant l'apparition du sphacèle, des troubles d'ordres divers : des douleurs survenant sous forme de crises passagères, de la cyanose, des crampes, du refroidissement des extrémités; tous ces symptômes, qui au début ne se montrent que d'une façon transitoire et à l'occasion des mouvements de la marche, finissent par s'installer à demeure lorsque la période des gangrènes approche. Les douleurs sont à ce moment d'une violence, d'une ténacité remarquable; l'abaissement de la température du membre, sa coloration violacée, l'absence de battements sur le trajet des artères indiquent l'imminence du sphacèle. Des taches ecchymotiques, des phlyctènes apparaissent sur un ou plusieurs points de l'extrémité du membre, au niveau desquels la peau va se sphacéler. Les eschares se produisent parfois un peu au-dessus de l'extrémité des doigts ou des orteils, sur le dos du pied, au tiers inférieur de la jambe. Tantôt sèche, tantôt humide, la gangrène, suivant les cas, se cantonne ou se propage avec plus ou moins de rapidité.

En général, ce sont les membres inférieurs qui sont frappés les premiers. Mais parfois c'est aux mains que le sphacèle apparaît en premier lieu (observ. de Heydenreich). L'affection ne se montre pas toujours d'emblée symétrique. Le plus souvent les membres inférieurs sont pris l'un après l'autre, et quelquefois à des années d'intervalle. Des phases de rémission plus ou moins marquées traversent l'évolution ordinairement lente de cette affection (5 ans dans notre cas).

Dans les amputations nécessitées par la gangrène et les douleurs atroces qui l'accompagnent on note assez souvent que les artères ne donnent pas de sang; le sphacèle, la cicatrisation lente du moignon ne sont pas rares en pareil cas, alors même que la section a porté très haut, loin des parties mortifiées. Indépendamment des états infectieux qui peuvent entraîner la mort des malades soit avant, soit à la suite de l'amputation, on a vu se produire dans quelques cas, traversant le cours des accidents ou terminant la scène morbide, des complications fort significatives : un embolie de l'artère centrale de la rétine (cas de Charcot), une crise d'angine de poitrine (cas de Heydenreich), une embolie pulmonaire.

La guérison semble avoir été obtenue dans un petit nombre de cas. Mais on n'a pas suivi les malades longtemps après l'amputation; il est donc permis de révoquer en doute l'authenticité de ces faits, d'autant que l'évolution des lésions n'est pas toujours uniformément progressive et que de longues périodes de répit peuvent, nous l'avons déjà dit, succéder à une première ou une seconde atteinte.

Telle serait à peu près, dans ses points essentiels et d'après les faits connus jusqu'à ce jour, l'histoire naturelle de l'artérite oblitérante.

CLAUDICATION INTERMITTENTE

Il y a dans l'observation clinique de notre malade une particularité fort importante et sur laquelle nous devons insister. Dans ce cas comme dans beaucoup d'autres faits du même ordre elle a permis à M. le professeur Charcot de reconnaître la lésion artérielle longtemps avant (un an) l'apparition du sphacèle, alors que les symptômes un peu vagues accusés par le malade laissaient encore le diagnostic fort incertain. Nous voulons parler de la claudication intermittente.

D'abord observé en clinique vétérinaire (Bouley, 1831) et introduit dans la médecine humaine par M. le professeur Charcot (Société de biologie, 1858), ce syndrome de la claudication intermittente se présente avec un ensemble de caractères suffisamment spéciaux pour qu'il soit presque toujours

possible de le reconnaître aisément. Nous allons en rappeler ici en quelques lignes la description chez l'homme, telle que M. le professeur Charcot, depuis la publication de son premier mémoire, l'a maintes fois présentée dans ses leçons cliniques, à la Salpêtrière.

Au repos, l'individu atteint de claudication intermittente ne souffre pas; les mouvements de ses membres inférieurs sont parfaitement libres. S'il vient à se mettre en marche, rien d'anormal ne se produit pendant les premiers instants. Mais au bout d'un temps variable (de 2 minutes à 15 ou 20 minutes en moyenne) il ressent tout à coup une douleur plus ou moins vive dans un des deux membres inférieurs, quelquefois les deux à la fois; cette douleur, continue et progressive, offre quelques caractères particuliers : c'est le plus souvent un engourdissement douloureux du pied et de la jambe; ou bien elle consiste en fourmillements très pénibles occupant surtout les extrémités; d'autres fois le malade accuse une sensation de froid, de brûlure. Elle peut se localiser aux orteils, au cou-de-pied, dans les muscles du mollet; elle peut envahir la cuisse. Le premier malade observé par M. Charcot avait des irradiations douloureuses jusque dans la verge.

Si le malade persiste à marcher, la douleur devient rapidement intolérable : il peut faire encore quelques pas en ralentissant sa marche et en traînant la jambe, mais bientôt une crampe très douloureuse s'empare des muscles de la jambe, et il est contraint de s'arrêter et de s'asseoir. Lorsqu'on peut examiner le membre malade dans cet instant, on trouve les muscles de la jambe, ceux du mollet en particulier, contracturés, saillants, dans un état de rigidité extrême ; tout mouvement volontaire du pied ou des orteils est impossible. Le pied est pâle, comme exsangue; il existe souvent un léger degré de cyanose aux extrémités; les battements de l'artère pédieuse, de la tibiale postérieure, derrière la malléole interne, sont faibles, souvent à peine perceptibles; la température du membre est manifestement abaissée.

L'exploration de la sensibilité révèle une anesthésie occupant les orteils, le pied, parfois la partie inférieure de la jambe. Cette anesthésie, très variable dans son intensité, peut

aller depuis la dysesthésie légère jusqu'à l'analgésie la plus complète.

Un repos de 2 à 3 minutes suffit en général pour tout faire rentrer dans l'ordre : douleurs, crampes, algidité disparaissent; et le malade tranquillisé, croyant à une crampe vulgaire, sans importance, se remet en marche. Mais au bout du même temps que la première fois, et cela souvent avec une véritable exactitude d'horloge, il est repris des mêmes symptômes et contraint de s'arrêter de nouveau.

Tel est en résumé l'accès de claudication intermittente d'origine artérielle chez l'homme. Si le tableau est moins saisissant que chez le cheval, il n'y a rien là qui doive surprendre, selon la remarque de M. le professeur Charcot; « car, dit-il, c'est seulement au prix d'expériences cruelles et dans des conditions qui ne sauraient être reproduites chez l'homme qu'on voit survenir chez les animaux les accidents graves, tels que respiration inégale et précipitée, anxiété vive, mouvements convulsifs ». Mais l'appareil symptomatique est bien le même chez le cheval et chez l'homme dans ses éléments principaux.

Seulement l'accès de claudication intermittente ne se présente pas toujours au grand complet, ainsi que nous venons de le décrire. Si par exemple on fait intervenir le repos avant que la contracture douloureuse des muscles ne soit apparue, celle-ci peut être évitée, et tout peut se borner aux phénomènes douloureux.

On conçoit alors que la nature des accidents soit plus difficile à reconnaître dans ces conditions. Le malade se plaint de ne pas pouvoir parcourir à pied plus de 500 mètres ou de 1 kilomètre sans éprouver tout à coup une douleur dans le pied ou dans le mollet. Dès qu'il s'arrête, la douleur cesse; mais s'il reprend sa marche elle revient quelques centaines de pas plus loin. Jamais cependant il n'a éprouvé le sentiment d'une impossibilité absolue d'avancer. Il ne s'agit pas moins de claudication intermittente; et si l'on veut prolonger l'expérience pour s'en convaincre, on verra bientôt apparaître les raideurs musculaires, le refroidissement du membre, etc.

Au début de la maladie, la claudication intermittente ne se produit qu'à des intervalles éloignés, à l'occasion de marches

prolongées, en dehors des habitudes du sujet. Plus tard elle devient un accident, pour ainsi dire, habituel de la marche. Après un parcours de 1 ou 2 kilomètres, le malade en éprouve les premiers symptômes, et il doit se reposer un instant afin de pouvoir continuer sa promenade. Certains malades arrivent ainsi à ne plus pouvoir marcher plus de 1 à 2 minutes de suite.

C'est alors que l'on peut voir certains des troubles morbides qui jusqu'ici avaient eu pour caractéristique de survenir par accès, s'établir d'une façon permanente. Tels sont la cyanose du pied et des orteils, les douleurs, les troubles de la sensibilité objective. Alors la marche devient constamment difficile, souvent même impossible. On peut dire que la période de claudication intermittente est dépassée, et que la gangrène est imminente. De fait, si on continue à observer le malade, il n'est pas rare de voir apparaître, au milieu de douleurs atroces, un point de sphacèle sur un ou plusieurs orteils. Le malade est entré dans la période interminable des gangrènes et des amputations.

C'est ordinairement dans l'espace de plusieurs mois ou même de plusieurs années, que la maladie parcourt ces différentes étapes. Ainsi nous avons vu chez M. R... la claudication intermittente précéder de plus d'une année la gangrène du pied droit et de plus de quatre années le sphacèle des orteils du côté gauche.

Le phénomène de la claudication intermittente apparaissant ainsi au début des oblitérations des artères des membres inférieurs est donc un symptôme précieux pour le diagnostic précoce de ces lésions artérielles. Dans cette première phase qui précède la gangrène, les troubles accusés par les malades sont en général bien peu significatifs. C'est la période des erreurs de diagnostic. Suivant le siège de la douleur et le trajet des irradiations, on croit à des douleurs rhumatismales ou goutteuses, à une névralgie sciatique, etc.; on électrise, on fait du massage, on applique des révulsifs, on institue des traitements divers, pour le moins inutiles, alors que cependant la claudication intermittente permettrait déjà de porter un diagnostic exact. Mais ce symptôme passe souvent inaperçu et rarement il en est fait mention dans les observations parce

qu'on ne le recherche pas comme il convient de le rechercher. Il faut en effet, pour suppléer aux descriptions presque toujours vagues et incomplètes que le malade trace de ses douleurs, l'interroger avec insistance et appeler son attention sur leur apparition intermittente et sur les circonstances qui les font naître, sur les effets de la marche en particulier. Cette enquête est rarement faite et c'est là sans doute la raison pour laquelle l'existence de ce symptôme ne se trouve indiquée que dans un petit nombre de cas. Il n'est pourtant pas inutile de savoir reconnaître la lésion artérielle qui est en jeu dès l'apparition des premiers troubles fonctionnels. Notre maître enseigne en effet que le repos absolu et longtemps prolongé est le seul moyen qui ait paru, dans quelques cas, faire cesser des accidents menaçants et empêcher l'apparition du sphacèle.

Dans une leçon du 31 mai 1886, M. Charcot[1] rapporte une observation fort instructive à cet égard. Depuis cette époque il a eu plusieurs fois encore l'occasion de voir en consultation des malades atteints de claudication intermittente ischémique et chez lesquels la nature de l'affection, malgré l'évidence des symptômes, avait été méconnue. Voici encore deux nouveaux faits que notre maître a bien voulu nous communiquer.

Observation résumée. — M. H.., sujet anglais, âgé de 42 ans, d'une santé jusqu'ici irréprochable, n'ayant jamais eu de maladie, ressentit, un jour du mois de septembre 1889, au cours d'une partie de chasse, un engourdissement de sa jambe droite avec refroidissement du pied. Après quelques instants de repos les troubles se dissipèrent rapidement, mais pour reparaître encore peu après que le malade eut repris sa promenade. La description que donne le malade de ces engourdissements douloureux et apparaissant d'une façon intermittente pendant la marche, répond exactement au syndrome de la claudication intermittente. En septembre 1890, les mêmes troubles, mais plus accentués, se montrent dans le membre inférieur gauche. Après une courte amélioration, le malade est pris de douleurs violentes et persistantes dans le pied gauche; une petite ulcération gangreneuse se produit à l'extrémité du petit orteil, on constate que l'artère tibiale postérieure est « bloquée ». — En décembre 1890, M. Charcot examine le malade et prescrit le repos absolu et l'iodure de potassium à faible dose. Pendant les 5 premières semaines

1. J.-M. Charcot, *Œuvres complètes*, t. V, p. 587.

qui suivirent, les douleurs cessèrent et l'ulcération du petit orteil se cicatrisa. Mais en janvier 1891, une phlébite de la jambe gauche compliquée d'embolie pulmonaire se développe. Cet accident terminé, la guérison s'est maintenue depuis cette époque, et le pied qui fut le siège de l'ulcération gangreneuse présente un aspect tout à fait normal.

Il est à remarquer qu'aucun des traitements qui furent mis en œuvre avant que le malade se fût soumis à un repos absolu n'avait été suivi d'une amélioration notable ni du côté de l'ulcération gangreneuse, ni en ce qui concerne les douleurs qui l'accompagnaient.

L'observation suivante est encore un exemple de l'influence favorable que peut exercer le repos sur les troubles dépendant d'une oblitération des artères principales du membre inférieur.

Observation résumée. — M. X..., officier de marine, âgé de 59 ans. Claudication intermittente depuis 10 ans. Le membre inférieur droit puis le gauche ont été intéressés successivement. Actuellement les 1er et 2e orteils du pied sont rouges, engourdis et froids. Quand le malade se lève, tout le pied et la jambe jusqu'au genou prennent une teinte cyanotique. On ne sent plus les battements de l'artère poplitée ni ceux de la poplitée. Le sphacèle paraît menaçant. Après une longue période de repos, tous ces troubles se sont dissipés et le malade a pu reprendre son service.

Il y a donc intérêt, ainsi que nous le disions au début de ce chapitre, à savoir, le cas échéant, rechercher le symptôme de la claudication intermittente, puisque sa constatation conduit au diagnostic précoce des oblitérations artérielles des membres inférieurs et permet aussi d'instituer en temps opportun le seul traitement qui soit efficace, à savoir : le repos absolu.

Dans ces derniers temps le symptôme claudication intermittente a été signalé à la suite des phlébites des membres inférieurs[1], au cours de certains états hystériques ou neurasthéniques, mais ces faits qui tendent à montrer que la claudication intermittente n'est pas toujours liée à l'obturation des artères sont encore en trop petit nombre pour que nous puissions les opposer au groupe si important des claudications d'origine ischémique.

1. Vaquez, *Troubles nerveux post-phlébitiques.* (*Gazette hebdomadaire*, 1892, p. 391.)

EXPLICATION DE LA PLANCHE II.

Fig. 1.

Coupe de l'artère tibiale postérieure et de ses veines collatérales, à la partie moyenne de la jambe.

Fig. 2.

Fragment d'une coupe transversale du nerf tibial postérieur (au 1/3 inférieur de la jambe).

a, L'artère principale du nerf est complètement oblitérée.

Fig. 3.

Coupe du nerf plantaire interne.

Fig. 4.

Fragment d'une coupe du nerf tibial postérieur. Les tubes sont à peu près à l'état normal, mais le tissu conjonctif intertubulaire est épaissi par endroits; la paroi de l'artériole (*b*) est également épaissie; les cellules endothéliales tuméfiées.

Fig. 5.

Coupe du nerf collatéral dorsal interne du troisième orteil. La plupart des tubes ont disparu.

Fig. 6.

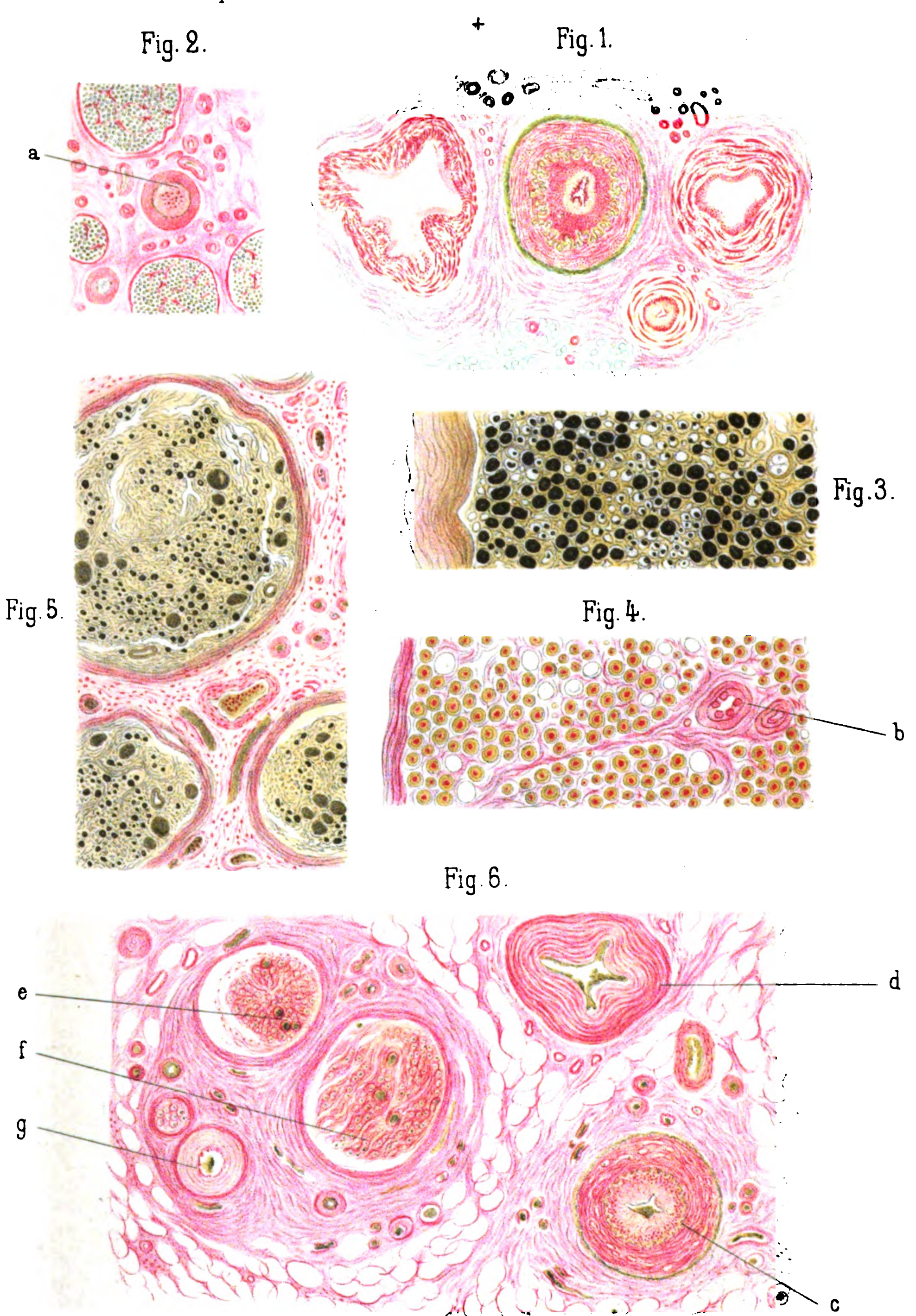
Fragment d'une coupe transversale du troisième orteil à sa base.

c, L'artère collatérale est oblitérée.

d, La veine dont la paroi moyenne est fortement épaissie.

e, *f*, Les deux faisceaux nerveux sont transformés en un tissu scléreux au milieu duquel apparaissent quelques rares tubes nerveux.

La gaine du rameau nerveux est hypertrophiée et contient des artères de divers calibres, aux parois épaissies, obstruées (*g*) ou en voie d'oblitération.



G. Masson, Éditeur.
A. Karmanski ad. nat. del. et lith.

VI

SUR QUELQUES PERFECTIONNEMENTS APPORTÉS AUX APPAREILS A CONTENTION

Par M. L. MALASSEZ

(TRAVAIL DU LABORATOIRE D'HISTOLOGIE DU COLLÈGE DE FRANCE)

J'ai fait connaître en 1890 [1] un nouveau système d'appareils à contention que j'avais appliqué aux animaux les plus souvent employés dans nos laboratoires : chiens, chats, lapins, cochons d'Inde, rats, pigeons. Ces divers contentifs, quoique déjà très commodes, présentaient encore quelques inconvénients que j'ai tenu à faire disparaître. De là un certain nombre de modifications que je leur ai apportées peu à peu dans le courant de ces deux dernières années. Je les ai brièvement signalées à la *Société de biologie* [2]; je crois bon de les indiquer avec plus de détails dans ces *Archives*, où mes premiers appareils ont été précédemment décrits et figurés [3].

D'une façon générale, je le rappellerai brièvement, ces contentifs se composent : 1° d'une sorte de mors ou de muselière (fig. 1, *a*, *b*, *c*, *d*, *e*). Ce mors est formé d'une tige mé-

1. *Société de biologie*, séances des 8 février et 31 mai 1890.
2. *Soc. biol.*, 10 décembre 1892.
3. *Archives de méd. expérimentale*, numéro du 1er mai 1891, p. 396.

tallique se terminant à l'une de ses extrémités par un crochet avec lequel on saisit la nuque de l'animal, en arrière de l'occipital. Les deux branches du crochet se prolongent sur les côtés du cou, en arrière des maxillaires inférieurs; et, comme leur largeur d'ouverture est, ainsi que celle du cou, sensiblement plus petite que celle de la tête, on conçoit que celle-ci, une fois accrochée, ne puisse plus s'échapper en arrière.

La tige du crochet se place sur l'un des côtés de la tête, parallèlement à la mâchoire inférieure. Le long d'elle, glisse

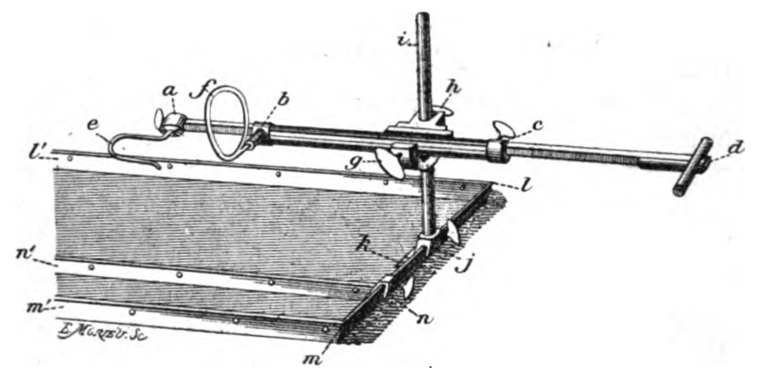


Fig. 1.

Contentif vu dans son ensemble, disposé pour animal couché naturellement sur le ventre; 1/5 de nature environ.

a, b, c, d, e, f, Mors ou muselière.
a, b, c, d, Tige du mors.
e, Crochet destiné à saisir la nuque de l'animal en arrière de l'occipital.
f, Anneau destiné à entourer le museau de l'animal.
b, c, Pièce mobile qui porte l'anneau en *b* et la vis de serrage en *c*.
d, Poignée pour mieux tenir le mors en main.
g, h, Pince servant à fixer le mors sur la tige verticale d'appui à la hauteur et dans la direction voulues.
i, j, k, Tige verticale d'appui.
j, k, Pince fixant la tige d'appui sur le rebord des plateaux, là où on le désire.
j, Vis de serrage.
k, Prolongement de la pince en avant, empêchant la pince d'être trop portée en avant et d'être déjetée latéralement.
l, m, l', m', Plateau dont les rebords relevés sont percés de trous pour recevoir les liens servant à attacher les pattes de l'animal.
n, n', Barre que l'on peut fixer sur les rebords des plateaux et permettant de maintenir de petits animaux sur de grands plateaux.

à volonté une pièce portant un anneau (*f*) que l'on pousse sur le museau de l'animal, et qui vient entourer celui-ci; puis on fixe le tout en place à l'aide d'une vis de serrage. L'animal

ne peut plus dès lors porter sa tête en avant ni la dégager; il ne peut davantage la jeter de droite et de gauche; bref, elle est solidement tenue.

L'autre extrémité de la tige du mors se termine par une petite barre transversale servant de poignée (*d*), permettant de le tenir solidement en main et de mieux maîtriser l'animal.

2° La tête étant ainsi saisie, la tige du mors est fixée sur une tige verticale d'appui (*i*, *j*, *k*), à la hauteur et dans la direction voulues. Cette fixation est obtenue à l'aide d'une sorte de pince (*g*, *h*) qui monte ou descend le long de la tige support, tourne autour d'elle, et se fixe, à l'aide d'une vis de serrage, à la hauteur et dans la direction convenables. De plus, cette pince porte en dedans de l'une de ses mâchoires une pièce munie d'une profonde rainure longitudinale destinée à recevoir la tige du mors et à l'empêcher de se dégager (fig. 2, *g*). Cette pièce est mobile; elle peut basculer autour d'un axe horizontal qui la relie à la pince; en sorte que la rainure, et la tige du mors par conséquent, peuvent être placées à volonté horizontalement ou plus ou moins obliquement. Une vis de serrage agit à la fois sur la tige du mors et sur cette pièce, de façon que le tout se trouve fixé d'un seul coup dans la direction voulue.

La tige support peut être montée sur les tablettes, gouttières ou planchettes anciennement employées. Je préfère me servir de plateaux métalliques (fig. 1, *l*, *l'*, *m*, *m'*) que l'on peut nettoyer et stériliser plus facilement, et dont les bords sont relevés, afin d'empêcher les liquides qui peuvent s'échapper des animaux de s'écouler sur la table de travail ou à terre. La tige support se fixe sur les bords relevés, là où l'on veut, à l'aide d'une forte pince (*j*, *k*). Celle-ci se prolonge un peu en avant, et vient butter contre le fond des plateaux, afin d'empêcher les rebords d'être forcés et faussés dans les fortes tractions qui peuvent être exercées sur la pince. J'ajouterai que les rebords des plateaux sont percés à leur partie supérieure d'une série de trous, à travers lesquels on passe les liens qui servent à attacher les pattes de l'animal.

Ces appareils, on le conçoit, sont assez différents les uns

des autres, et comme taille et comme forme, suivant les espèces animales auxquels ils sont destinés, suivant aussi les expériences auxquelles ils doivent servir. Le contentif du chien, par exemple, est disposé de façon qu'on puisse lui ouvrir et lui fermer la gueule à volonté, ou la lui maintenir ouverte tant qu'il est nécessaire.

Quels qu'ils soient, ces appareils ont l'avantage d'être très faciles à manier, et, pour certains animaux, de ne pas nécessiter d'aide. La muselière, lorsqu'elle est bien placée, ne blesse pas l'animal, ne gêne en rien sa respiration : aussi, une fois saisi, ne se débat-il souvent que fort peu. Cette muselière, occupant peu de place, laisse un champ opératoire très large, et, comme la tige peut être placée soit à droite soit à gauche de la tête, il n'est guère de région sur laquelle on ne puisse opérer. Enfin, grâce à la façon de fixer cette tige sur la tige support, on peut donner à la tête toutes les positions que l'on veut.

Voici maintenant les quelques inconvénients qu'une plus longue expérience m'a révélés et les moyens que j'ai pris pour y remédier. Il s'agira surtout dans cette note des contentifs destinés aux chats, lapins, cochons d'Inde, rats et pigeons.

D'une façon générale, mes premiers appareils étaient peut-être un peu trop grêles ; ils risquaient d'être déformés par des animaux vigoureux qui se seraient débattus. — Ils ont été renforcés.

Parfois les chats et les lapins arrivaient à changer la position qu'on avait donnée à leur tête, alors même qu'on avait fortement serré la pince qui maintient la tige du mors sur la tige support. — J'ai fait appliquer à tous mes appareils le dispositif que j'avais adopté d'emblée pour celui des chiens, et qui m'avait très bien réussi : la tige du mors, au lieu d'être à surface régulièrement cylindrique, a été taillée de façon à présenter une série de pans coupés ; ce qui l'empêche de tourner aussi facilement sur son axe dans la pince. De plus, la pièce mobile, la pince qui reçoit cette tige, a été munie d'une saillie qui s'engrène (fig. 2, *h*), dès qu'on serre la vis, dans l'une ou l'autre des séries de rainures (*i i*) creusées dans

la branche de la pince sur laquelle elle repose; elle ne peut donc plus glisser sur elle, et conserve, comme la tige du mors qu'elle maintient, la direction qui lui a été donnée. Un ressort placé sous la pièce mobile l'écarte légèrement de la branche de la pince sur laquelle elle repose; de façon qu'elle ne s'engrène plus sur celle-ci quand la vis n'est pas serrée, elle prend alors facilement la direction que l'on désire.

Dans plusieurs de ces contentifs, la vis qui sert à fixer l'anneau facial était placée au niveau même de cet anneau, en

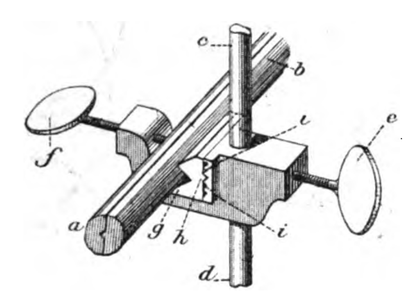


Fig. 2.

Pince servant à fixer le mors sur la tige verticale d'appui :

a, *b*, Tige du mors.
c, *d*, Tige verticale d'appui.
e, *f*, Pince.
e, Vis de serrage fixant la pince sur la tige d'appui.
f, Vis de serrage fixant la tige de mors dans la pince.
g, Pièce mobile présentant sur sa face libre une rainure large, profonde, destinée à recevoir la tige du mors, — présentant sur l'autre face une saillie *h*, destinée à s'engrener dans l'une ou l'autre série de petites rainures *i*, creusées dans la partie fixe sur laquelle se meut la pièce mobile.

sorte que pour la manœuvrer il fallait approcher la main très près de l'animal, et l'on risquait d'être mordu ou égratigné. — J'ai fait placer cette vis, comme je l'avais fait pour le contentif de rat, à l'extrémité d'une tige (fig. 1, *b*, *c*) qui porte l'anneau facial à son autre extrémité, et dont la longueur est suffisante pour que l'on ne risque plus d'être atteint.

Enfin, dans les laboratoires où travaillent un assez grand nombre de personnes, il est peut-être préférable d'avoir un contentif spécial pour chaque type d'animal; mais pour des observateurs isolés, il est plus simple, plus économique, d'avoir au contraire le moins grand nombre possible d'appa-

reils, donc d'en avoir pouvant servir à maintenir divers animaux. — J'avais déjà pris soin que la même tige-support et que la même pince puissent servir à fixer les mors du chat, du lapin, du cobaye, du rat. Depuis, j'ai fait plus : j'ai fait construire un mors pouvant être appliqué à ces divers animaux ; il se compose d'une tige unique sur laquelle on fixe à volonté

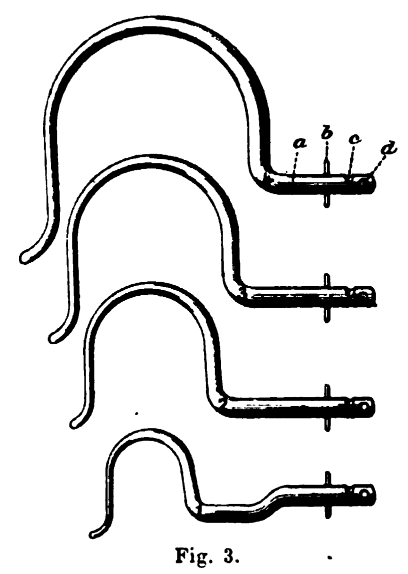


Fig. 3.

Série de crochets destinés à saisir la nuque des animaux :

Nº 1 pour rats, nº 2 pour cochons d'Inde et petits lapins, nº 3 pour lapins adultes, nº 4 pour chats.

a, Manche servant à fixer les crochets sur la tige du mors.

b, Goupille pour les empêcher de tourner.

c, Rainure dans laquelle pénètre la vis de serrage.

d, Trou pour y passer un anneau brisé.

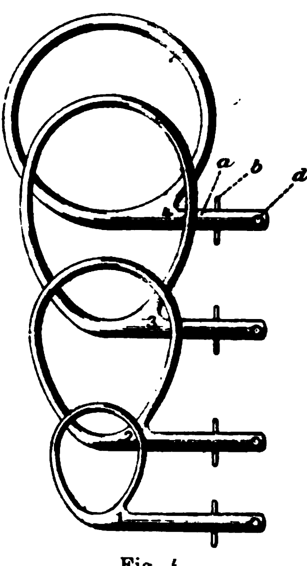


Fig. 4.

Série d'anneaux destinés à entourer le museau des animaux.

(Chiffres et lettres comme dans fig. 3.)

les crochets et anneaux appropriés à l'animal que l'on veut maintenir.

Cette fixation peut être obtenue de bien des façons différentes ; en voici une qui nous a paru être des plus pratiques, à mon constructeur et à moi : Les crochets et les anneaux présentent un prolongement latéral (fig. 3 et 4, *a*), une sorte de

manche que l'on enfonce simplement dans des trous tubulaires disposés à cet effet sur la tige (fig. 5, *a*). Les prolongements des crochets sont maintenus en place dans la position voulue à l'aide d'une vis de serrage ; mais pour mieux assurer leur fixité ils sont traversés de part en part par une goupille (fig. 3, *b*) qui vient s'engager dans des encoches creusées sur le bord des trous (fig. 5, *b*). Ces diverses encoches permettent en plus de donner au crochet les diverses inclinaisons nécessaires. Puis, pour empêcher la goupille de se dégager des encoches, ce qui arriverait si le manche sortait un peu, celui-ci est creusé d'une rainure transversale (fig. 3, *c*) au niveau même des points où vient presser la vis de serrage.

Pour la fixation de l'anneau, nous avons adopté un autre dispositif, craignant que la saillie d'une vis soit gênante en cette région de l'appareil. Le manche de l'anneau est encore traversé de part en part par une goupille (fig. 4, *b*) ; mais ici elle vient s'engager non plus superficiellement dans de simples encoches, mais plus profondément dans de véritables fentes (fig. 5, *e*, *e*), et elle est retenue au fond de ces fentes par une bague extérieure (*f*) qui joue le rôle d'une fermeture à baïonnette. Goupilles et fentes sont disposées de façon telle que l'anneau puisse être fixé snr l'une ou l'autre face du mors, en sorte que celui-ci peut être placé à volonté soit sur le côté droit de la tête de l'animal, soit sur le côté gauche, selon les besoins de l'expérience ou la commodité de l'expérimentateur.

Des numéros d'ordre indiquent les crochets et anneaux qui se correspondent : n° 1 pour les rats, les pigeons et même les poulets ; n° 2 pour les cochons d'Inde et les jeunes lapins ; n° 3 pour les lapins adultes ; n° 4 pour les chats. Cependant il est parfois préférable d'employer un crochet d'un numéro avec un anneau d'un autre numéro, et, pour qu'on puisse le faire à volonté, les anneaux et crochets ont été disposés de façon à se trouver tous dans le même axe une fois mis en place. Les manches de tous ces crochets et anneaux ont été percés d'un trou à leur extrémité, afin de pouvoir les réunir tous dans un même anneau brisé, et cet anneau peut être placé dans un trou creusé à cet effet dans la poignée du mors.

La pince qui sert à fixer la tige-support sur le rebord des

plateaux a été modifiée quelque peu : la vis de serrage qui se trouvait faire saillie en dedans du plateau pouvait gêner ou se salir ; — elle a été placée en dehors (fig. 1, *j*). Le prolongement de la branche antérieure de la pince était destiné uniquement à empêcher la tige d'être trop portée en avant ; — il a été muni d'une barre transversale afin d'empêcher aussi la tige d'être déplacée soit à droite soit à gauche (*k*).

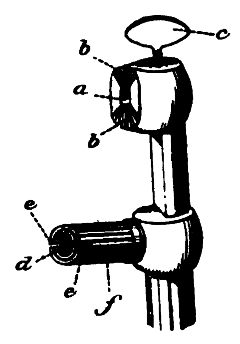


Fig. 5.

Mode de fixation des crochets et des anneaux sur la tige du mors :

a, Trou dans lequel on enfonce le manche des crochets.
b, Rainures destinées à recevoir les goupilles.
c, Vis de serrage.
d, Trou dans lequel on enfonce le manche des anneaux.
e, Fente dans laquelle les goupilles pénètrent.
f, Anneau mobile formant fermeture à baïonnette.

J'ajouterai qu'au lieu d'avoir une série de plateaux divers appropriés aux tailles diverses des animaux à maintenir, ce qui est évidemment le plus commode, on peut n'en avoir qu'un seul, un grand, celui destiné aux lapins par exemple. Il suffit alors de fixer sur ses bords, parallèlement à l'un de ses côtés, une barre métallique (fig. 1, *n*, *n'*) qui sert à limiter l'espace nécessaire à l'animal et à lui attacher les pattes ; elle doit être à cet effet percée de trous comme les rebords du plateau.

Les personnes qui voudraient se servir de planchettes au lieu de mes plateaux n'auraient qu'à faire remplacer la pince par un écrou ; elles pourraient encore faire fixer sur leurs planchettes une petite lame métallique coudée à 45°, et elles placeraient la pince sur la partie relevée de cette lame.

Toutes les modifications que je viens d'indiquer, et quelques autres encore, ont été très habilement exécutées par le constructeur de mes premiers appareils : M. Mariaud, 41, boulevard Saint-Michel.

M. Steinach, « docent » à l'Institut physiologique de l'Université allemande de Prague, a décrit et figuré dans les *Archives de Pflüger*, fascicule du 21 octobre 1892, un prétendu nouvel appareil à contention pour lapins et cochons d'Inde. Il se compose : 1° d'une tige se terminant par un crochet destiné à saisir l'animal par la nuque; 2° d'un anneau glissant le long de cette tige et servant à entourer le museau de l'animal; 3° d'une pince permettant de fixer cette muselière dans la position voulue, sur une tige verticale d'appui.

Comme on le voit, et la figure donnée le montre également, c'est exactement le même système d'appareil que les miens, et cependant M. Steinach n'en fait pas la moindre mention. Ils sont pourtant bien antérieurs au sien et ils ont reçu une publication très suffisante, ce me semble : ils ont été présentés tout d'abord à la *Société de biologie*, séances des 8 février et 31 mai 1890, puis figurés et décrits avec plus de détail dans les *Archives de médecine expérimentale*, n° du 1er mai 1891. Ils ont encore été figurés dans le catalogue de mon constructeur, M. Mariaud, paru en 1890, et encore dans le récent *Traité élémentaire de physiologie* du Dr Laborde. J'ajouterai que depuis 1889 ils ont été vus par un assez grand nombre de visiteurs, dans le laboratoire d'histologie du Collège de France; qu'ils ont été exposés à Londres en 1891, au Congrès d'hygiène, et que déjà ils ont été adoptés dans bien des laboratoires français et étrangers.

Je m'empresse de reconnaître toutefois que si le contentif de M. Steinach est absolument semblable aux miens en principe, il en diffère cependant sur quelques points de détail.

Dans cet appareil, le crochet qui sert à saisir la nuque de l'animal a été disposé de façon à pouvoir s'élargir et se rétrécir à volonté, afin de servir à des animaux de taille différente. — J'avais eu la même idée et cela, non seulement pour les crochets, mais encore pour les anneaux destinés à maintenir le museau des animaux. J'y ai vite renoncé parce qu'en agissant ainsi, on se trouve laisser la même longueur aux branches des crochets et qu'alors celles-ci se trouvent ou trop courtes pour les gros animaux, ou trop longues pour les petits, et la contention risque d'être moins parfaite, soit pour les uns, soit pour les autres. C'est un peu comme si l'on élargissait les vêtements d'un enfant qui grandit sans les allonger dans les mêmes proportions. On pourrait, il est vrai, adopter un moyen d'allonger les branches de crochet, mais ce serait bien compliquer l'appareil et je ne l'ai pas essayé. J'ai préféré, pour les contentifs destinés à maintenir des animaux de taille et de forme différentes,

avoir autant de crochets et d'anneaux distincts que de types principaux d'animaux.

Dans l'appareil de M. Steinach, la vis qui sert à fixer l'anneau sur la tige se trouve au niveau même de l'anneau. La main qui la manœuvre est donc obligée de se rapprocher de très près de l'animal et risque parfois d'être mordue ou griffée. — Cette même disposition existait dans quelques-uns de mes premiers contentifs ; mais, ainsi que je le disais plus haut, je l'ai abandonnée et l'ai remplacée par une autre que j'avais adoptée de suite pour d'autres de mes appareils, et qui met à l'abri de ces accidents.

La description et la figure donnée par M. Steinach ne me permettent pas d'apprécier au juste le procédé qu'il a employé pour fixer le mors sur la tige-support et lui donner la position voulue. Je ne puis donc le comparer à celui que j'ai choisi. Je ferai remarquer seulement que le contentif de M. Steinach serait, d'après ce qu'il dit, tout entier en cuivre nickelé, tandis que les miens sont, en majeure partie, en acier nickelé, ce qui est évidemment plus coûteux, mais procure des appareils plus légers et plus résistants tout à la fois. J'ajouterai enfin que M. Steinach n'a appliqué ce système qu'à la contention des lapins et des cochons d'Inde, tandis que je l'ai appliqué à la contention des chiens, des chats, des rats et des pigeons ; on pourrait évidemment l'étendre à bien d'autres animaux encore.

REVUE CRITIQUE

LE BACTERIUM COLI COMMUNE

Par M. **WURTZ**

Le *Bacterium coli commune* a été découvert en 1884 par Escherich [1] dans les matières fécales des nouveau-nés. On l'a depuis trouvé dans l'intestin de l'homme et d'un grand nombre de mammifères. Chez l'homme, c'est surtout au niveau du duodénum qu'il existe en plus grande abondance que dans toute autre partie de l'intestin.

C'est avec le bacille lactique un des premiers micro-organismes qui paraissent dans l'intestin du nouveau-né. Les recherches d'Escherich ont en effet montré que chez le nouveau-né il n'existe pas encore de germes dans l'intestin, au moment des premières inspirations. Quelques heures après la naissance, même lorsque l'enfant n'a rien ingéré, le tube digestif contient déjà des germes, et entre autres le B. coli. On a émis diverses hypothèses pour expliquer ce fait curieux. Ces microbes remontent peut-être par l'anus, ou plutôt pénètrent à la suite des efforts respiratoires faits par le nouveau-né. La bouche est plus ou moins souillée par le passage à travers les organes génitaux maternels; de plus la salive déglutie doit probablement contenir, parmi les germes de l'air inspiré, le B. coli.

Dès que les selles deviennent lactées, ce n'est plus guère que le bacille lactique et le B. coli que l'on trouve à l'état physiologique dans les selles des nourrissons. L'intestin de l'adulte contient, en outre, d'innombrables espèces microbiennes.

Chez l'adulte le B. coli se trouve dans toutes les selles, en grandes quantités, mélangé aux autres microbes intestinaux. Il existe également dans l'estomac (Lesage).

MORPHOLOGIE

Le B. coli est un microbe très polymorphe, qui se présente sous des aspects bien différents, suivant que la culture que l'on examine est jeune,

1. Escherich, *Die Darmbacterien des Saüglings und ihre Beziehung zur Physiologie der Verdauung*. (*Fortschritte der Medicini*, p. 515, 1885.)

ou qu'elle est restée pendant un temps plus ou moins long à l'étuve. Au début, ce sont des éléments se rapprochant plutôt de la forme des coccus que de celle des bacilles. Ces éléments sont ovalaires, ayant un centre brillant; plus tard il y a des bâtonnets, plus ou moins longs, et de véritables filaments.

L'aspect microscopique d'une préparation de B. coli montre donc des formes très variées et diverses, et peut faire penser au premier abord que l'on a affaire à une culture impure. Les formes en navettes, décrites par Artaud pour le B. d'Eberth, se montrent fréquemment dans les cultures de B. coli, au bout de 2 ou 3 jours d'exposition à l'étuve à 37°. Enfin, dans les vieilles cultures foisonnent les formes bacillaires, très longues, peu ou point mobiles, inégalement épaisses et quelquefois remplies à une extrémité.

En ce qui concerne les prétendues spores du B. coli, elles sont, comme celles du B. d'Eberth aussi communes et aussi nombreuses, si l'on entend par spores ce corpuscule réfringent qui se trouve souvent à une des extrémités et s'imprègne avec la plus grande facilité des couleurs d'aniline. Cette spore peut d'ailleurs occuper un point quelconque du corps du bacille, dont la résistance à la chaleur, disons-le déjà, est relativement très faible.

Cils. Le bacille d'Escherich, possède des cils qui ont été découverts assez récemment par Klemensievicz [1]. Cet observateur a pu les colorer à l'aide d'une légère modification de la méthode de Lœffler. Ces cils sont beaucoup moins nombreux que dans le bacille typhique. Il n'y en a qu'un petit nombre, qui sont placés aux extrémités du bâtonnet mobile. Le B. typhique, au contraire, possède de véritables flagella à ses deux extrémités et souvent aussi des cils partant à angle droit du corps même du bâtonnet. La mobilité du B. coli est sous la dépendance de ces cils. Peut-être les échantillons immobiles n'en possèdent-ils pas?

Mobilité. Le B. coli est mobile, mais non d'une façon constante. Le fait a même été constaté par certains auteurs. C. Frænkel [2], Tavel [3]. Cette mobilité se manifeste tantôt par des mouvements sur place, tantôt par de véritables mouvements de translation comme ceux du vibrion septique. Les bacilles traversent alors le champ du microscope. Je n'ai d'ailleurs observé qu'assez rarement des échantillons de B. coli aussi mobiles. Les conditions biologiques dans lesquelles ce mouvement s'observe sont inconnues. Dans les selles humaines on isole tantôt des spécimens mobiles tantôt des spécimens immobiles. Ce caractère d'immobilité ou de mobilité se conserve d'ailleurs d'une façon immuable. On n'est pas encore arrivé, jusqu'à présent, à transformer, par un artifice de culture, un B. coli immobile en B. coli mobile, ou inversement.

1. Klemensievicz, *Société de médecine de Styrie*, février 1892. (*In Bulletin Méd.*, 9 mars 1892.)
2. A. Frænkel, *Hygienische Rundschau*, 1892, n° 9, p. 383.
3. Tavel, *Semaine médicale*, 1892, n° 8.

CARACTÈRE DES CULTURES

Bouillon. Dans le bouillon à l'étuve à 37° le B. coli pousse avec une extrême rapidité, en troublant le bouillon. Puis il se forme un dépôt floconneux plus ou moins abondant au fond du tube, en même temps que se montre à la surface et près des parois du verre une pellicule d'un blanc gris, irisée, à reflets d'un bleu sale. La culture a une odeur fétide et fade, rappelant celle des matières fécales.

Gélatine. Par piqûre à 22°, il se forme dans la profondeur et le long du trait une trainée gris pâle, sur les bords de laquelle on distingue déjà, au bout de 24 heures, de petites sphères blanches; le trait de la piqûre prend alors un aspect dentelé. Souvent le trait se termine dans la profondeur par une série de ces petites sphères, alignées, et séparées les unes des autres. A la surface libre, il se forme un enduit d'un gris sale, à contours festonnés, muqueux et épais, qui ne tarde pas à gagner les parois du tube, couvrant, au bout de quelques jours, toute la surface libre du tube de gélatine.

Sur la gélatine inclinée le B. coli donne à 22° au bout de 2 jours un enduit bleu très pâle par réfraction, gris par transparence, à contours festonnés et dentelés. Cet enduit s'épaissit, devient opaque par transparence, luisant par réflexion, et ne tarde pas à envahir toute la surface de la gélatine.

Gélose. Les cultures sur gélose inclinée offrent le même aspect que celui que nous venons de décrire. Enduit transparent et bleuté au début, avec contours polycycliques, en cocarde, et envahissement très rapide de la gélatine.

Il arrive quelquefois que, dans la gélose ordinaire, sans addition de sucre, le B. coli détermine la formation de bulles de gaz. Ces bulles, qu sont disséminées dans la profondeur de la gélose, y forment comme des géodes. Les conditions dans lesquelles se produit le développement de gaz sont encore inconnues. Dans deux circonstancee différentes, il m'est arrivé d'obtenir, dans les cultures sur gélose, des gaz, en partant d'un échantillon qui n'en déterminait pas la formation. 1° En faisant des inoculations en série dans la plèvre de cobayes, j'ai obtenu cette modification après trois passages. 2° Une culture, dans une solution d'albumine d'œuf à 2 p. 100, bouillie et filtrée, m'a donné au bout de 6 mois, par réensemencement sur gélose, une production extrêmement abondante de gaz. Lorsqu'on ressème les tubes ainsi obtenus, on n'obtient souvent pas de gaz. C'est donc une propriété qui se perd assez vite.

Dans la gélose ordinaire, par piqûre, on a un trait gris, sans caractères bien nets, souvent avec formation de bulles de gaz.

Sérum. Les cultures sur sérum ont les mêmes caractères que sur gélose.

Pommes de terre. Sur pommes de terre, le B. coli donne au début un enduit d'un jaune clair, couleur de paille ; au bout d'un certain temps,

la couleur de cet enduit devient purée de pois, puis brune. Elle peut alors ressembler assez bien à une culture de morve. Cette culture est saillante; ses bords sont arrondis; elle est luisante et comme mouillée à sa surface. Dans certains, et quand la culture est âgée de quelques jours, il peut y avoir production d'un enduit incolore, humide, à peine apparent, et s'étalant à la surface de la tranche.

Ces différences tiennent, d'après Peré, à l'âge des pommes de terre. Sur la pomme de terre nouvelle, on a l'aspect glacé et incolore. Sur le tubercule avorté, une culture épaisse, d'un teint verdâtre.

Sur la pomme de terre ordinaire, suivant son âge, les cultures jaunes, grises ou purée de pois. « La pomme de terre n'est en effet pas toujours identique à elle-même et la matière albuminoïde s'y transforme suivant les besoins de la plante. »

CULTURE SUR PLAQUES

A. *Gélatine.* Les colonies de B. coli ont des aspects très variés suivant qu'elles siègent dans la profondeur de la gélatine ou à la superficie.

Les colonies développées dans l'épaisseur de la gélatine sont très semblables les unes aux autres. Elles se présentent, à l'œil nu, sous forme de petits grains arrondis, discoïdes, opaques, blanc jaunâtre. Ces grains, à un faible grossissement, montrent une espèce de coque un peu plus foncée que la partie centrale et souvent striée radiairement.

Les colonies superficielles ont deux formes.

A. Dans la première, elles apparaissent comme de petits disques, à contours irrégulièrement arrondis, bleuâtres et translucides par transparence, par réflexion. Presque toujours leur centre ou une partie plus ou moins excentrique est soulevée en forme d'ombilic. Cela tient à leur mode de développement, en effet la colonie s'accroît d'abord en hauteur puis s'étale. Cependant et c'est le cas lorsqu'elle se trouve exactement à la surface de la gélatine, la colonie peut grandir exclusivement en largeur et ne pas présenter alors de partie centrale.

A côté de ces formes translucides et opalescentes, on en rencontre fréquemment d'autres qui, tout en affectant la même configuration, sont absolument opaques (variété opaque de Laruelle); de plus, entre le centre et la périphérie existe souvent une zone plus claire. Les colonies ont alors un aspect qui rappelle assez bien celui d'une cocarde.

A un faible grossissement, l'aspect de ces divers aspects des colonies du B. coli est assez variable. Tantôt la colonie est homogène, tantôt elle est striée de diverses façons. La striation est souvent radiaire, quelquefois concentrique, elle peut aussi figurer un fin chevelu, de fines ondulations qui entourent l'ombilic, ou recouvrent toute la colonie. D'autres

1. PERÉ, *Contribution à la biologie du Bacterium coli commune et du bacille typhique.* (*Annales de l'Institut Pasteur*, 25 juillet 1892, p. 527.)

fois les stries rappellent l'aspect du réseau épidermique de Malpighi Dans les vieilles plaques, on observe aussi parfois une granulation grossière, due à la fragmentation des colonies.

B. La seconde variété de colonies superficielles, que M. Herman et moi avons désignées sous le nom de typhimorphes, se présente bien moins souvent sur les plaques que la variété précédente. Elle rappelle de tous points, dans certains cas, la forme des colonies du B. d'Eberth sur gélatine. Elles sont alors fortement réfringentes, plus transparentes, moins bleues que celles qui ont été décrites plus haut, et présentent, ou non, un ombilic. Elles sont parcourues en différents sens par des sillons plus ou moins profonds, elles donnent l'impression de montagnes de glace vues en projection horizontale ou de montagnes lunaires. Leur centre est d'un jaune bleuâtre, la périphérie d'un jaune clair quand on les regarde avec un objectif faible. Leurs bords sont irréguliers, dentelés. Elles présentent en un mot les caractères qui ont été assignés aux colonies du B. d'Eberth. Ces colonies typhimorphes ne sont pas d'ailleurs très fréquentes. M. Herman et moi, sur une cinquantaine de plaques, portant sur 17 échantillons différents de matières fécales, ne les avons rencontrées que trois fois; deux de ces trois plaques ne contenaient d'ailleurs qu'un spécimen unique de cette variété. Cet aspect typhimorphe est d'ailleurs très fugace. Il disparaît au premier réensemencement, et alors les colonies de B. coli se présentent sous l'une ou l'autre des formes appartenant à la première variété.

Les cultures sur plaque de B. coli exhalent toutes une odeur spéciale très forte, rappelant l'odeur des latrines; sur les vieilles plaques, on trouve souvent des cristaux.

Culture sur plaques sur gélose. — Quand on sème en strie, sur une plaque de gélose, du B. coli, les stries présentent au bout de 24 heures de séjour dans l'étuve à 27° l'aspect suivant : Il se forme le long du trait un endroit blanc saillant. L'extrémité de la strie est souvent en forme de massue. Les bords du trait sont festonnées. Souvent aussi l'on voit des colonies rondes, répandues par l'eau de condensation de la gélose, paraître à l'état isolé, assez loin de la strie d'ensemencement. A 37° la plaque est rapidement envahie par un enduit blanc qui la couvre en grande partie au bout de quelques jours.

Si dans la gélose fondue et refroidie à 40° on sème du B. coli, et qu'on fasse une plaque avec cette gélose, les colonies apparaîtront comme de petites gouttelettes transparentes sans caractères bien définis.

Les caractères de culture du B. coli, en l'absence de l'oxygène de l'air, ne présentent non plus rien de bien caractéristique. Dans la gélose sucrée et additionnée de sulfo-indigotate de soude, il y a décoloration rapide du milieu bleu, formation d'une strie grisâtre le long du trait d'ensemencement et formation abondante de bulles de gaz.

Coloration. — Le B. coli se colore bien par toutes les couleurs basiques d'aniline; il se décolore par la méthode de Gram.

PHÉNOMÈNES DE NUTRITION

Les échanges chimiques, auxquels donne lieu le B. coli dans les différents milieux de culture ont été étudiés par Escherich, Baginsky[1] Scruel[2], M. Ide[3], Dubief[4], Chantemesse et Widal[5], Smith[6], Peré[7] et nombre d'autres auteurs.

Nous allons rapidement passer en revue les réactions et les phénomènes de nutrition de ce bacille dans les différents milieux.

TARTRATE D'AMMONIAQUE

Escherich a cultivé le B. coli dans la solution suivante, où il se développe avec abondance.

Tartrate d'ammoniaque.	1
Biphosphate de potasse	0,1
Chlorure de calcium.	0,010
Sulfate de magnésie.	0,02
Lactose ou glucose	5
Eau.	100

Le B. coli peut donc s'assimiler l'azote de composés ammoniacaux, les plus simples, tels que le tartrate d'ammoniaque. L'azote peut aussi être fourni par les acides amidés. L'addition d'une petite quantité de peptone amène un développement abondant. Il se cultive bien dans l'asparagine[8].

LAIT

Le B. coli ne transforme que très lentement la caséine du lait. Escherich et Kohler, après avoir ensemencé dans du lait conservé à la température de 38°, dosèrent la caséine au bout de quinze jours. Le liquide en renfermait encore 3,24 p. 100. Le lait de contrôle en accusait 4,67 p. 100.

Le B. coli détermine, d'autre part, la coagulation du lait, en décomposant énergiquement la lactose. Ce fait, déjà signalé par Escherich, sert, comme on le verra plus loin, à la différentiation du B. coli et du B. d'Eberth.

1. Baginsky, *Zur Biologie der Normalen Milchkothbakterien. Zeitschr. f. phys. chim.*, 1889.
2. Scruel, *la Cellule*, t. VII, 1891. *Contribution à l'étude de la fermentation du bacille commun de l'intestin.*
3. Ide, *Anaérobiose du bacille commun de l'intestin. La Cellule*, t. VII, août 1891.
4. Dubief, *Bacille typhique et Bacillus coli communis; Biologie comparée.* (*Soc. de Biol.*, 1891, p. 675.)
5. Chantemesse et Widal, *Différentiation du b. typhique et du b. coli commune.* (*Id.* 717.)
6. Smith, *Centralblatt für Bacteriologie*, 1892, n° 12.
7. *Loc. cit.*
8. Van Ermengem et Van Laer, *Contribution à l'étude des propriétés biochimiques du Bacille d'Eberth et du Bacterium coli.* (*Ann. et Bulletin de méd. de Gand*, sept. 1892.)

L'addition de carbonate de chaux, neutralisant l'acide lactique au fur et à mesure de sa formation, permet un développement plus abondant du B. coli.

Il se montre des bulles d'acide carbonique à la surface du lait. La coagulation se fait le plus souvent en 24 heures à l'étuve à 37°. A la temdérature ordinaire, il faut un laps de temps plus considérable.

URINE

Lorsqu'on ensemence le B.-coli dans l'urine normale, fraiche et stérilisée à 108°, on constate que la réaction du milieu de culture reste acide, même après plusieurs jours[1]. Il ne se produit ni ammoniaque ni carbonate d'ammoniaque. Le B. coli ne se développe pas dans les solutions d'urée pure, et se développe mal dans les solutions d'urée additionnées de peptones.

MILIEUX SUCRÉS

On vient de voir que le B. coli fait fermenter le sucre de lait. Comme le lactose, tous les autres sucres fermentent sous l'influence du B. coli. Escherich avait déjà montré qu'il faisait fermenter le sucre de raisin. Une condition pour cela est nécessaire. Il faut que le liquide contienne, outre l'hydrate de carbone, une certaine quantité d'azote assimilable (peptone). Le même fait se produit pour le bacille lactique.

Ces dédoublements se font aussi énergiquement en l'absence de l'air qu'en présence d'oxygène.

Les gaz qui se dégagent sont de l'acide carbonique et de l'hydrogène en quantité notable avec une petite quantité de gaz des marais (Baginsky). Il se forme en outre des acides, des traces d'acide formique, de l'acide acétique, de l'acide lactique et un corps volatil passant au commencement de la distillation, et fournissant de l'iodoforme avec l'iode et la potasse caustique. Ce corps ne se forme que dans les milieux sucrés; dans les bouilons ordinaires on ne l'observe pas. Les acides volatils, parmi lesquels se trouve, surtout ou exclusivement, de l'acide acétique, se forment en plus grande quantité quand la fermentation se fait à l'abri de l'air. Une fermentation ainsi conduite ne donne que de petites proportions d'acide lactique. (Peré.)

Dans un milieu de culture glucosé, l'acide lactique formé est de l'acide paralactique, dextrogyre[2]. Il y a fermentation très énergique avec formation d'alcool éthylique et d'acide acétique, outre l'acide paralactique. L'analyse du lactate de zinc, préparé suivant la méthode de Neuki,

1. Achard et Renault, *Soc. de Biologie*, 1892, p. 928.
2. Bischler, cité par Blachstein, *Arch. des sciences biologiques de Saint-Pétersbourg*, 1892. N° 1 et 2, p. 207.



a donné à Bischler des chiffres presque théoriques. La quantité d'acide lactique formé était beaucoup plus considérable que dans les cultures du B. typhique, faites parallèlement.

Si dans un bouillon de peptone, faiblement alcalinisé et contenant 2 p. 100 de glucose, on sème le B. coli, il se trouble et il se développe une grande quantité de gaz. Après 3 ou 4 jours la fermentation est terminée. Le gaz qui s'est dégagé se compose d'un volume d'acide carbonique et de deux volumes d'hydrogène.

Pour Smith, Van Ermengem et Van Laer, le B. coli agit sur les hydrates de carbone en agissant comme un ferment butyrique. Ce ne serait pas une équation de dédoublement.

BOUILLON ORDINAIRE

Le B. coli, cultivé dans du bouillon de viande fraîche, donne d'abord une réaction acide puis une réaction alcaline. Cette réaction alcaline est due à l'ammoniaque, on peut facilement en constater la présence, en présentant à l'orifice d'un tube de bouillon contenant une vieille culture de B. coli, une baguette trempée dans l'acide chlorhydrique. Il se produit d'épaisses fumées blanches de chlorhydrate d'ammoniaque.

Production d'indol. — Le B. coli donne lieu à la formation d'indol, mais seulement quand le bouillon peptonisé ne contient pas de sucre (Peré). Pour bien constater cette réaction, il faut opérer de la façon suivante : On ensemence le B. coli dans une solution de peptone pancréatique pure ou additionnée seulement de sels alcalins. Après un ou deux jours de culture, soit au contact, soit à l'abri de l'air, pour 10 cc. de culture on ajoutera 1 cc. d'une solution au 10° de nitrite de potasse et 5 ou 6 gouttes d'acide sulfurique pur. Les cultures de B. coli prennent alors une coloration rouge très nette. La production de l'indol par le B. coli semble entravée par un certain nombre de circonstances : culture en couche un peu épaisse, souvent agitée au contact de l'air, addition d'hydrates de carbone au liquide de culture. Il ne se forme pas d'indol dans la gélose ou la gélatine nutritive faites avec un bouillon non peptonisé.

Quand la substance azotée, au lieu d'être de la peptone, est un sel ammoniacal, de l'asparagine ou de la levure, il n'y a pas de formation d'indol.

Pommes de terre. Sur certaines pommes de terre, celles qui sont récoltées au moment de la fructification, le B. coli fabrique des proportions variable d'indol suivant le temps écoulé depuis la récolte et la durée de la vie cellulaire, depuis ce moment; sur la pomme de terre nouvelle, il n'y a pas de formation d'indol (Peré).

RÉSISTANCE A LA CHALEUR ET AUX ANTISEPTIQUES

A. *Chaleur humide.* — D'après Chantemesse et Widal, le B. coli est tué par la chaleur humide, à 80°, en une minute. L'expérience doit se

faire de la façon suivante : on étire une pipette stérilisée de façon à obtenir un tube capillaire *le plus fin possible*. Avec une pince stérilisée, on brise ce tube de façon à obtenir une série d'effilures assez longues (10 cent. environ), on les emplit d'une culture dans le bouillon de B. coli, on ferme une extrémité avec un trait de chalumeau, et on le plonge dans un bain-marie à 80°, et on ensemence le bouillon ainsi chauffé, en même temps qu'un tube témoin. En moins d'une minute, ainsi que je l'ai observé, les tubes capillaires chauffés à 80° sont stérilisés.

M. Malvoz[1] a répété cette expérience, en employant des ampoules de verre; il est arrivé à des résultats un peu différents. Ses cultures, chauffées une minute à 80°, se sont développées. Cela tient à ce que les conditions de l'expérience n'étaient pas les mêmes, le contenu de ces ampoules ne devant pas prendre aussi rapidement la température du bain-marie qu'un tube capillaire extrêmement fin. Pour M. Malvoz, les cultures chauffées 12 minutes sont restées stériles, mais entre une minute et 12 minutes, il n'a pas fait d'expériences intermédiaires. A 58°, le B. coli est tué par la chaleur humide en 5 minutes.

B. *Chaleur sèche*. — Le B. coli résiste plus longtemps à l'action de la chaleur sèche. Si l'on emploie la méthode indiquée par M. Massol[2], pour éprouver la résistance des micro-organismes à la chaleur sèche, on voit qu'un séjour de plusieurs heures dans une étuve à 58° ne tue pas le B. coli.

Antiseptiques. — L'étude de l'action des antiseptiques sur le B. coli n'a pas encore été faite d'une façon systématique... Voici les résultats indiqués par Dunbar[3].

Gélose additionnee de :		
Acide citrique	0,165 p. 100 Développement.	0,25 p. 100 Rien
— phénique	0,14 p. 100 +	0,166 p. 100 —
— chlorhydrique	0,065 p. 100 +	0,07 p. 100 —
— sulfurique	0,054 p. 100 +	0,063 p. 100 —
— nitrique	0,09 p. 100 +	0,097 p. 100 —
Soude	0,48 p. 100 Faible dév.	0,053 p. 100 —

EFFETS D'INOCULATION

Escherich, dans son mémoire, a étudié la plupart des effets de l'ino-

1. MALVOZ. *Recherches bactériologiques sur la fièvre typhoïde*. Bruxelles, 1892.
2. MASSOL, *Arch. de méd. expérim.*, 1889, p. 458.
3. DUNBAR, *Untersuchungen uber den Typhus Bacillus und den Bacillus coli communis. Zeitschrift fur Hygiène*, 1892, p. 485.

culation du B. coli aux animaux. D'après Escherich, de petites quantités de culture de B. coli introduites par la voie veineuse dans le corps du cobaye amènent la mort de l'animal en 24 heures. On trouve, à l'autopsie, un fort catarrhe intestinal, avec gonflement et desquamation des plaques de Peyer, hémorrhagies circonscrites et hypertrophie des follicules au voisinage du cæcum. La rate est quelquefois un peu gonflée. Par l'injection de grandes quantités de culture, on obtient, outre ces symptômes, une transsudation séreuse dans le péritoine.

Escherich a, en outre, constaté que des injections sous-cutanées de son bacille produisent, chez le cobaye, les mêmes résultats que l'inoculation intra-veineuse, quand les doses inoculées sont très fortes.

Les lapins, à la suite d'injections intra-veineuses ou sous-cutanées, meurent de la même façon et avec les mêmes lésions à l'autopsie. Chez le cobaye, par injection intra-péritonéale, on détermine sûrement et rapidement la mort. Il y a une péritonite exsudative, des fausses membranes fibrino-purulentes, à la surface des intestins et des viscères abdominaux, avec les mêmes lésions intestinales que ci-dessus.

La souris, d'après Escherich, serait réfractaire. Il n'en est rien, on peut tuer la souris avec des cultures virulentes. L'injection intra-pleurale tue rapidement les cobayes; à l'autopsie, on trouve un liquide séro-hémorrhagique, quelquefois franchement hémorrhagique, dans les deux plèvres. On constate de plus de l'engouement des deux lobes inférieurs, un catarrhe intestinal intense, des ecchymoses sous-muqueuses, et la tuméfaction des plaques de Peyer.

MM. Gilbert et Girode ont étudié le pouvoir pathogène du B. coli par ingestion, en faisant avaler à deux cobayes 2 cc. et demi de bouillon ensemencé depuis 24 heures avec le B. coli d'Escherich, extrait de selles riziformes d'un malade atteint de choléra nostras. Les cobayes sont morts après avoir eu de la diarrhée, et, à l'autopsie, on constata toutes les lésions d'un véritable choléra expérimental.

MM. Rodet et Roux[1] ont constaté que l'injection de B. coli aux lapins et aux cobayes déterminait tantôt une élévation de la température, tantôt de la diminution suivant la dose employée. De plus il leur a été possible de déterminer, chez deux lapins, par l'inoculation intraveineuse de B. coli, une maladie à longue échéance, caractérisée par une fièvre continue.

Action pyogène du B. coli. — Un grand nombre d'observateurs ont constaté que le B. coli pouvait, dans certaines circonstances, produire du pus. MM. Lesage et Macaigne[2] ont distingué deux variétés de B. coli, l'un, le B. coli septicémique, déterminant les effets que nous venons de relater, l'autre, le B. coli des suppurations. Ce B. coli pyogène (retiré de suppurations humaines) détermine la formation de phlegmons dont

1. Rodet et G. Roux, *Arch. de méd. expérim.*, 1892, n° 3, p. 317.
2. Lesage et Macaigne, *Arch. de méd. expérim.*, 1892, n° 3, p. 350.

l'intensité règle le pronostic. Si l'abcès se localise et s'ouvre au dehors, l'animal peut guérir; sinon il meurt. On ne trouve alors le B. coli que dans le pus. Ces abcès sont blancs, caséeux, crémeux, sans odeur putride. Il y a quelquefois aussi, à la suite d'inoculations sous-cutanées, production de péricardites et de péritonites purulentes. Ces dernières sont déterminées directement par l'injection dans la séreuse abdominale. MM. Lesage et Macaigne ont constaté que cette variété de B. coli conservait son pouvoir pyogène par le passage à travers l'organisme d'animaux. En exaltant la virulence d'un échantillon de B. coli par des inoculations intrapleurales en série chez le cobaye, j'ai déterminé la formation d'arthrites purulentes multiples par l'inoculation sous-cutanée d'une goutte de culture à une souris blanche, qui mourut en 24 heures.

Paralysies. — MM. Gilbert et Lion [1] ont récemment montré que le B. coli pouvait déterminer des lésions nerveuses et des paralysies. Dans un certain nombre de cas les lapins inoculés survivent aux accidents diarrhéiques et aux phénomènes comateux qui sont la conséquence immédiate des inoculations. Ils meurent au bout d'un temps plus ou moins long, paralysés. On observe alors une paraplégie, précédée d'une émaciation du train postérieur (comme dans la grande majorité des paralysies chez le lapin). La moelle est altérée et l'altération porte sur la substance grise. Dans la région lombaire il y avait de nombreuses cellules modifiées, ayant un protoplasma grenu et un noyau à peine visible; d'autres, plus nombreuses, réfringentes, ratatinées, vivement teintées et sans noyau. Elles sont tellement atrophiées que, parfois, il n'en existe plus sur certaines coupes. Il s'agit donc d'une myélite centrale de nature infectieuse. On retrouve d'ailleurs le B. coli dans la moelle, même après plusieurs mois. (Gilbert, comm. orale.)

ACTION DES CULTURES FILTRÉES DU B. COLI

En dehors des corps dont nous avons parlé au précédent chapitre, et qui ont été surtout déterminés au point de vue des échanges chimiques que le B. coli provient dans les différents milieux, on n'a que peu étudié l'action des produits solubles de cet organisme sur les animaux.

Ces effets sont peu marqués. Dans des expériences nombreuses faites en collaboration avec M. Despréaux, j'ai constaté le fait suivant : Une culture virulente de B. coli qui tue le cobaye en 20 heures, par injection intrapleurale de 1 cc. est absolument inoffensive, à dose de 5 à 6 cc. quand elle est filtrée au filtre Pasteur. MM. Achard et Gilbert ont constaté des faits analogues. Pour le lapin, il faut des doses énormes de B. coli filtré pour déterminer des symptômes d'intoxication. Macaigne [2] a inoculé

1. Gilbert et Lion, *Soc. de biologie*, 13 février 1892.
2. *Loc. cit.*, p. 62.

sous la peau un demi-cc. de bouillon de B. coli virulent, filtré. Cette souris est morte en 24 heures, avec de la diarrhée. En injectant le bouillon filtré, soit dans le péritoine, soit dans le tissu cellulaire des cobayes, on produit chez ces animaux de l'hypothermie. Cet effet est de même déterminé par des injections de bouillon ou d'eau distillée stériles (Gilbert).

M. Malvoz [1] a précipité par le sulfate d'ammoniaque en poudre et en excès, 100 cc. de culture de B. coli. Le précipité, lavé, dialysé et traité au bain-marie par 10 cc. d'eau a été additionné de 5 cc. de glycérine. L'injection de cet extrait glycériné a été fait à diverses séries d'animaux. Peu marqués, à une dose de 1 cc. en inoculations sous-cutanées, chez les rats, lapins, cobayes, les effets de cet extrait ont été plus prononcés chez le lapin, par injection intraveineuse. Il y a des convulsions cloniques, accélération de la respiration, raideur généralisée et hyperesthésie. Ces effets se dissipent au bout d'une heure. Ce précipité semble donc n'être pas très toxique.

M. Sanarelli [2], dans un excellent mémoire paru récemment, a constaté que le bouillon filtré du B. coli, injecté dans le péritoine de cobayes, a la propriété d'exalter la virulence du B. d'Eberth. Les inoculations étaient faites à la dose de 10 c^3.

VIRULENCE DU B. COLI

Les auteurs qui ont étudié la virulence du B. Coli sont arrivés à des résultats différents. Cette virulence est, en effet variable, suivant les cultures employées.

Les échantillons de B. coli dont Escherich s'est servi pour les inoculations aux animaux étaient tous virulents; même à faibles doses, pour le cobaye et le lapin. La souris est restée réfractaire. MM. Lesage et Macaigne, en prenant le B. coli dans les selles d'un enfant bien portant, sont arrivés à cette conclusion que le *B. coli des selles normales n'est généralement pas virulent*. Ils ont pris comme dose moyenne 10 cc. de culture pure.

J'ai isolé, à plusieurs reprises, du B. coli de selles d'adultes bien portants et j'ai trouvé qu'il tuait toujours le cobaye en 24 heures, à la dose de 1 cc. dans le péritoine ou dans la plèvre.

La virulence peut s'acquérir assez facilement et rapidement par le passage d'animal à animal soit par injections péritonéales, soit par injections intrapleurales.

Par ce dernier procédé, en inoculant la sérosité hémorrhagique qu'on trouve à l'autopsie dans les plèvres, on peut arriver au bout de 6 passages à avoir un B. coli qui tue le cobaye à la dose de 1/10 de cc. dans a

1. *Loc. cit.*, p. 31.
2. Sanarelli. *Ann. de l'Inst. Pasteur*, 25 nov. 1892.

plèvre. Une goutte de ce liquide virulent, inoculé sous la peau d'une souris blanche, a déterminé la mort en 24 heures, avec production d'arthrites purulentes multiples. Ce pus contenait, à l'état de pureté, le B. coli.

L'atténuation de la virulence se fait simplement par l'action du temps; il n'y a d'ailleurs rien de fixe à cet égard. Pour M. Macaigne, les cultures sur agar perdraient plus vite leur virulence que celles dans le bouillon.

Cette atténuation se manifeste d'abord par une survie plus longue des animaux, qui ne meurent qu'au bout du 3e, 4e ou 5e jour. Plus tard il n'y aura qu'une lésion locale, de la suppuration. Le B. coli devient alors pyogène.

MM. Lesage et Macaigne, se basant sur ces faits, ont distingué deux sortes de B. coli : le B. coli normal, et le B. coli pathologique, suivant que les cultures sont isolées de selles normales ou de selles provenant de diarrhées infectieuses. Le B. coli des diarrhées graves a, pour eux, le maximum de virulence; le B. coli des suppurations a des caractères de virulence également variables. Elle peut se conserver pendant longtemps (7 mois).

En résumé, d'après MM. Lesage et Macaigne, la virulence du B. coli pathologique a deux formes, l'une très forte, produisant la septicémie aiguë; l'autre, moindre, appartient au B. coli des suppurations.

DIAGNOSTIC BACTÉRIOLOGIQUE DU B. COLI

Les caractères morphologiques du B. coli, la variété des formes que cet organisme présente quand on en examine une culture au microscope, aussi bien que les aspects différents des colonies dans la culture sur plaques, ont donné lieu à d'assez nombreuses confusions. On a décrit en effet un certain nombre de bactéries qui sont, ou absolument identiques au B. coli, ou qui s'en rapprochent beaucoup. Sont identiques au B. coli :

I. — Le bacille virgule de Buchner.

Le bacilles des fèces de Brieger.

Le bacillus neapolitanus d'Emmerich.

Le bacillus pyogenes fœtidus de Passet[1].

La bactérie septique de la vessie.

II. — Comme se rapprochant beaucoup du B. coli, et n'en différant que par des caractères de peu d'importance, il faut citer :

Le bacille de l'endocardite de Gilbert et Léon.

Le bacillus enteritidis de Gartner.

Le bacille de la dysenterie épidémique de Chantemesse et Widal.

Le bacillus endocarditis griseus de Weichselbaum.

I. — Si l'on se reporte aux descriptions de ces différents microbes, d'une part, et à celle du B. coli, on ne trouve aucun caractère qui puisse

1. VENDRICKX, *La Cellule*, t. VII, 1891.

les distinguer. Ces études ont été faites, entre autres, par Weisser pour le B. d'Emmerich, le bacille G. de Buchner et le bacille de Brieger; pa- Vendrickx pour le B. pyogenes fœtidus de Passet, par Krogius[1], Achard et Renault[2] pour la bactérie pyogène de la vessie. Ces derniers auteurs concluent en effet à l'identité absolue de cette bactérie avec le B. coli.

Si l'on se reporte à la thèse de Clado, on voit en effet que la description qu'il a donnée de la B. septique isolée par lui dans la vessie est une excellente description du B. coli, surtout en ce qui regarde les caractères de culture sur gélatine et les inoculations aux animaux. Pourtant, d'après Clado, la bactérie septique se colorait par le Gram.

Reblaud[3], tout en croyant possible l'identité de la B. pyogène avec le B. coli trouve quelques différences dans les cultures sur gélatine par piqûre. Cette différence ne semble pas suffisante pour mettre l'esprit en doute, étant données les nombreuses similitudes constatées entre ces deux microbes.

M. Rodet[4] croit également à l'identité de ces deux bacilles.

II. — Il existe d'autres bactéries qui n'ont pas été précisément identifiées avec le B. coli, mais qui s'en rapprochent beaucoup.

Le B. de l'endocardite de Gilbert et Lion s'en distingue par une action pathogène spéciale, la production de méningites; de plus il est toujours immobile, et ses produits solubles sont extrêmement toxiques.

Le B. de la dysenterie épidémique de Chantemesse et Widal a des caractères de culture sur gélatine un peu différents.

Lesage a comparé le B. endocarditis griseus de Weichselbaum avec le B. coli. Il a constaté, qu'il ressemblait au bacille typhique par sa culture sur gélatine, au B. coli par sa culture sur pomme de terre. Le B. griseus est plus grêle que le B. coli.

DIAGNOSTIC DIFFÉRENTIEL ENTRE LE B. COLI ET LE B. D'EBERTH

Le B. d'Eberth a été considéré universellement comme le véritable agent pathogène de la fièvre typhoïde jusqu'en novembre 1889. MM. Gabriel Roux et Rodet (de Lyon) présentèrent alors à la Société des sciences médicales de Lyon une série d'analyses bactériologiques qui les amenèrent à soupçonner, « au moins comme hypothèse séduisante », un rapprochement spécifique du B. coli et du B. d'Eberth.

Dans un mémoire présenté à la Société de biologie[5], ils adoptèrent franchement cette interprétation.

Ils se basèrent sur deux ordres d'observations.

I. — Ils firent l'examen comparatif du sang, de la rate et des matières

1. Ali Krogius, *Arch. de méd. expérim.*, 1892, n° 1, p. 66.
2. Achard et Renaud, *Soc. de biol.*, 1891, p. 830.
3. Reblaud, *Soc. de biol.*, 1891, p. 851.
4. Rodet, *Soc. de biol.*, 1891, p. 818.
5. Rodet et G. Roux, *Soc. de biol.*, 1890, p. 9.

fécales de malades atteints de fièvre typhoïde. Cet examen les mena à la conclusion suivante : Étant donné l'énorme quantité de B. coli trouvé dans les matières fécales d'individus morts de fièvre typhoïde, dans la rate desquels on trouve, à l'autopsie, le B. d'Eberth, on peut conclure, disent MM. Rodet et Roux, que le B. coli est l'agent de la fièvre typhoïde et que le bacille d'Eberth est le résultat d'une modification qu'il traverse en passant dans l'organisme. De plus, dans les eaux suspectées d'avoir produit la fièvre typhoïde, ils ne purent jamais déceler le B. typhique. Ils ont toujours eu des cultures de B. coli.

II. — L'étude attentive des « soi-disant caractères différentiels » des deux bacilles les mena à la même conclusion.

C'est sur ces deux ordres d'arguments que l'opinion de MM. Rodet et Roux s'est basée.

Le premier est passible de certaines objections. MM. Bard et Aubert ont en effet démontré, dans un intéressant travail, que certains états pathologiques ou physiologiques, la diète lactée, les fièvres peuvent amener la pullulation du B. coli dans l'intestin, à tel point qu'il se trouve dans les selles, à l'état de culture pure. Dans la pneumonie entre autres, la même pullulation du B. coli se produit, aussi bien que dans la fièvre typhoïde. Or le pneumocoque ne saurait être incriminé comme agent pathogène de la fièvre typhoïde.

Le second ordre de faits est d'une importance beaucoup plus grande.

Il est basé sur les très grandes analogies que présentent les deux bacilles au point de vue morphologique et sur les similitudes des divers milieux de culture ensemencés avec ces deux organismes. La rapidité de l'accroissement peut seule les différencier.

Dans un mémoire publié en collaboration avec M. Herman[2], j'ai insisté sur ces grandes ressemblances. En particulier, si l'on examine au microscope à l'état frais deux lamelles, l'une de B. d'Éberth, l'autre de B. coli, il n'est pas possible, même à un bactériologiste exercé, de se prononcer. Il faut avoir recours à la coloration des cils. Le B. d'Eberth a de nombreux flagella, le B. coli, trois ou quatre seulement.

Les cultures sur bouillon se ressemblent presque trait pour trait, à la rapidité de croissance près. La ressemblance est encore plus frappante dans les culture sur gélatine, culture par piqûre ou culture sur plaques. La culture sur gélose est presque identique comme forme et comme aspect. Elle s'étale cependant infiniment moins avec le B. d'Eberth qu'avec le B. coli. MM. Rodet et Roux en chauffant des cellules de B. coli, ou en les soumettant à l'action des antiseptiques, sont parvenus à donner à ces cultures un aspect qui les rapprochait de celui des cultures de B. d'Eberth. Le B. coli était devenu eberthiforme. Mais au bout d'un ou deux réensemencements, la différence est aussi accusée qu'avant.

La culture sur pomme de terre, qui avait longtemps servi de carac-

1. Bard et Aubert, *Gazette hebdomadaire*, 1891, n° 5.
2. Wurtz et Herman, *Arch. de méd. expérim.*, 1891, n° 4.

tère presque pathognomonique à la culture du B. d'Eberth, n'est même pas un bon caractère différentiel. D'une part, le glacé caractéristique de la fièvre typhoïde peut s'observer dans les cellules de B. coli. Il faut pour cela ensemencer avec une vieille culture dans le bouillon.

D'autre part, MM. Vaillard, Rodet et Roux et nous-même avons souvent vu une vieille culture de bacille typhique sur pomme de terre prendre un aspect brun. Cette identité des caractères morphologiques et de culture du B. d'Escherich et du B. d'Eberth, nous avons donc été conduits, M. Herman et moi, à conclure qu'il était « absolument impossible, dans *un grand nombre de cas*, de différencier par les méthodes bactériologiques actuelles le B. coli commune du B. d'Eberth ».

MM. Chantemesse et Widal, quelques semaines après la rédaction de notre note, ajoutèrent à ces méthodes insuffisantes un procédé qui, adopté depuis d'une façon générale, donne un moyen sûr, facile et commode de distinguer ces deux bacilles. Il est basé sur ce fait que le B. coli fait fermenter le sucre de lait, tandis que le B. d'Eberth ne le fait point fermenter.

Ils employèrent, pour cela, le bouillon ordinaire additionné de 2 p. 100 de lactose. Le B. coli y détermine, déjà au bout de 12 heures, une fermentation extrêmement vive, se manifestant par le dégagement de nombreuses bulles de gaz extrêmement fines. Ces bulles s'assemblent à la surface de niveau du tube de bouillon et y forment une collerette blanche caractéristique. Le bacille d'Eberth, avec le sucre de lait pur, exempt de glucose, ne produit aucune fermentation.

Cette différence est constante, et des plus nettes. Elle a été, depuis, admise sans conteste par tous les auteurs qui se sont occupés de la question. On peut, à l'exemple de Chantemesse et Widal, additionner le bouillon lactosé de carbonate de chaux, à la dose de 2 à 10 p. 100, pour neutraliser l'acide lactique formé, d'après le procédé employé par Pelouze et Gelis pour la fermentation lactique. La fermentation d'acide lactique gênerait, en effet, le développement ultérieur du B. coli. M. Malvoz avait déjà constaté que le B. coli coagule le lait, tandis que le B. d'Eberth ne le coagule pas.

Il est facile de mettre en évidence, non plus le dégagement de gaz, mais la formation ou la non-formation d'acide lactique, par dédoublement ou non-dédoublement du sucre de lait en additionnant les tubes de gélose lactosée à 2 p. 100 de teinture de tournesol neutre en qualité suffisante pour colorer ces tubes en violet améthyste. On sème, d'une part, le bacille d'Eberth, d'autre part le B. coli. On place les deux tubes à l'étuve à 37° et au bout d'un temps variable, on constate une différence des plus nettes entre les deux tubes. Celui où l'on a semé le B. d'Eberth est resté bleu dans toute la partie qui corresponda à la strie d'ensemencement. Le tube ensemencé avec le B. coli est rouge vif et porte dans sa profondeur de nombreuses bulles de gaz qui parfois décollent la gélose des parois du verre.

Il vaut encore mieux toutefois ensemencer par strie sur une plaque

de Petri où l'on a coulé préalablement la gélose colorée. On évite ainsi la production d'une teinte lie de vin, qui se produit parfois au fond des tubes colorés, ensemencés avec le B. d'Eberth. Cette teinte tient à ce que le sucre de lait du commerce contient des traces de glucose. Or, ainsi que Brieger et Dubief, l'ont démontré, le B. d'Eberth dédouble le glucose et le fait fermenter.

Le procédé au tournesol est une variante commode du procédé de Chantemesse et Widal. Il y a des échantillons de B. coli qui rougissent *très lentement* le tournesol lactosé. Dans ces cas le dégagement de gaz est très faible, la collerette peut disparaître, tandis que la nuance rouge ne disparait sur la partie inclinée du tube où se trouve la strie d'ensemencement. Cette propriété fermentative s'exalte rapidement au bout de quelques passages dans le milieu lactosé. On arrive à faire rougir le tube en 3 heures à l'étuve à 37°.

J'ai indiqué un second caractère différentiel qui consiste en ceci. On sait (l'expérience est due à MM. Chantemesse et Widal) que si l'on sème du B. d'Eberth sur un tube incliné contenant un milieu solide (gélatine ou gélose) et qu'après un certain temps de séjour à l'étuve, on gratte avec un couteau de platine la culture qui s'est développée, la surface ainsi grattée ne donnera lieu à aucun développement. Cette particularité n'est pas, d'ailleurs, spéciale à ce micro-organisme. On l'observe, entre autres, de la façon la plus nette, sur les cultures de morve. Si l'on gratte ainsi, après un séjour de 8 à 10 jours à l'étuve à 38° des cultures sur gélose inclinée de bacille d'Eberth et qu'on y ressème du B. coli, on verra que ce bacille s'y développe, moins abondamment il est vrai que sur un tube vierge, mais d'une façon très nette et très appréciable. Ce fait tient vraisemblablement à ce que l'alcalinité du milieu, due à la production abondante d'ammoniaque par le B. coli, est trop grande pour le B. typhique.

Le bacterium coli est en effet d'une nature saprophytique; il se développe et s'accommode, beaucoup mieux que le B. d'Eberth, de milieux nutritifs pauvres. De plus, la résistance à la chaleur des deux organismes est également différente.

MM. Rodet et Roux ont constaté qu'en chauffant environ à 80° les deux bacilles, le B. d'Eberth est tué plus tôt que le B. coli.

MM. Chantemesse et Widal ont constaté qu'une culture dans le bouillon de B. coli chauffée à 61-62°, est tuée au bout de cinq minutes.

Le B. d'Eberth est détruit, après cinq minutes, dans les mêmes conditions, à la température de 56-57°.

L'action comparative des antiseptiques n'a pas encore été faite d'une façon complète. On a cependant étudié certains d'entre eux, à ce point de vue, l'acide phénique en particulier.

Dans les milieux phéniqués, M. Rodet[1] a vu que le B. coli présente

1. Rodet, *Soc. de biol.*, 1890, p. 93.

constamment un développement plus abondant et plus précoce que le B. d'Eberth, et qu'en présence de doses croissantes d'acide phénique, ce dernier ne pousse pas dans les bouillons qui permettent encore le développement du premier.

Dunbar[1] donne, dans un tableau comparatif, les doses maxima et minima d'un certain nombre de substances, dont on additionne des tubes de gélose et sur lesquels on sème les deux organismes. On trouvera, au tableau que nous donnons plus loin, les résultats qu'il a indiqués.

Ils sont tous dans le même sens, et montrent que, quelle que soit la substance incorporée à la gélose, acide ou alcali, le bacille d'Eberth ne se développe plus à partir d'une certaine dose qui permet le développement du B. coli.

J'ai fait une série de recherches sur l'action comparative de l'acide arsénieux sur ces deux bacilles. Voici les résultats auxquels je suis arrivé.

Dans du bouillon, additionné d'acide arsénieux à 1 p. 1 500, le B. coli se développe encore, quoique faiblement. Dans le bouillon contenant de l'acide arsénieux à 1 p. 30 000, le B. d'Eberth ne donne naissance à aucun développement. Dans ce même bouillon à 1 p. 30 000, le B. coli se développe abondamment avec production d'un enduit blanc épais à la surface du bouillon. L'acide arsénieux ne gêne son développement qu'à partir de la solution de 1 p. 3 000. Il se développe alors beaucoup moins bien.

M. Silvestrini (*Revue gén. ital.* n° 10, 1891) a donné dans un ordre d'idées différent, deux caractères différentiels. D'après cet auteur, le sérum du sang du lapin aurait la propriété suivante : il possède un pouvoir bactéricide marqué vis-à-vis du bacille typhique, tandis qu'il n'exerce aucune action semblable sur le B. coli. De plus, le B. d'Eberth, quand on le cultive à 43° sur pommes de terre, se développe vite, sous forme de microcoque, tandis que le B. coli garde dans les mêmes conditions de culture, les propriétés morphologiques qu'il possède dans les cultures à 37°.

L'étude chimique des réactions que ces organismes déterminent dans les différents milieux de culture a donné des résultats intéressants au point de vue de la différentiation. Smith a cultivé les deux bacilles dans du bouillon alcalinisé au carbonate de soude et contenant 2 p. 100 de glucose, de sucre de lait ou de canne. Dans ce bouillon le B. typhique détermine un trouble après 24 heures, puis le liquide redevient clair. Il se forme un précipité. Dans le même milieu, le B. coli détermine un trouble et la formation d'une grande quantité de gaz. Après trois ou quatre jours la fermentation est terminée. Le B. d'Eberth décompose les hydrates de carbone à la façon du bacille lactique, par une équation de dédoublement, tandis que le B. coli agit plutôt comme les ferments butyriques.

1. *Loc. cit.*

L'excellent mémoire de M. Peré est surtout concluant à cet égard Ses recherches ont surtout porté principalement sur deux points.

A. — La formation de l'indol.

B. — L'action fermentative et sur les sucres.

A. — *Formation d'indol.* — D'après M. Kitasato[1] l'acide nitreux produit la réaction de l'indol, dans les cultures de B. coli dans le bouillon peptonisé au bout de vingt-quatre heures. Au contraire, il reste sans action sur les cultures du B. typhique. Mais la valeur de cette réaction a été mise en doute par M. Chantemesse[2] qui a obtenu, dans les vieilles cultures, une coloration rougeâtre par addition de réactifs. MM. Roux et Rodet[3] pensent que la réaction très faible de l'indol ne saurait être considérée comme un caractère de différentiation. M. Baginski[4] d'autre part, n'a pu mettre en évidence la formation d'indol dans des cultures de B. coli, faites dans un milieu peptonisé et lactosé : devant ces assertions contradictoires, M. Peré arrive aux conclusions suivantes. Le bouillon de viande, le bouillon peptonisé, pas plus que les solutions de peptone, ne se prêtent à la production de l'indol par le B. typhique. M. Peré recommande donc, comme moyen facile de diagnostic, de chercher la réaction de l'indol, dans des cultures faites dans une solution de peptone pancréatique en procédaut ainsi que nous avons indiqué plus haut. Les cultures de B. coli prendront une réaction rouge très nette ; celles du B. typhique ne montreront aucun changement de couleur.

B. *Action fermentative des sucres.* — On a vu plus haut quels étaient les produits formés par la fermentation des sucres, sous l'influence du B. coli.

Le B. d'Eberth fait fermenter le glucose, ainsi que Brieger et Dubief l'avaient déjà constaté. Parmi les produits de dédoublement du glucose, il se forme, en faible proportion, un corps volatil fournissant de l'iodoforme, de l'acide acétique et de l'acide lactique (Péré). M. Brieger en a fait de l'acide lactique de fermentation, tandis que M. Blachstein[5] a trouvé que le bacille typhique fait un acide lévogyre avec la glucose.

M. Peré a trouvé tantôt l'acide lactique lévogyre,t antôt l'acide lactique inactif, sans qu'il ait pu pénétrer les causes de ces variations. Ce dernier auteur est arrivé aux conclusions suivantes, d'une importance capitale :

Le B. coli fait *de l'acide lactique dextrogyre*, le B. typhique *de l'acide lactique lévogyre ou de l'acide lactique inactif.*

« Pour reconnaître et différencier ces deux organismes, il suffira de « les ensemencer, d'après le procédé de Chantemesse, Widal et Perdrix, « dans une solution de peptone additionnée de lactose et de carbonate « de chaux. » On peut remplacer le lactose par du sucre de canne.

1. Kitasato, *Zeitschrift f. Hygiene*, t. VII, p. 515.
2. Chantemesse, *Traité de médecine*, p. 736.
3. Rodet et Roux, Communication à l'Académie de Médecine, 20 oct. 1891.
4. Baginski, *Zeitschrift für physiologische Chemie*, t. XIII, p. 352.
5. Blachstein, *Loc. cit.*, p. 203.

M. Peré a de plus soumis à une revision complète toutes les expériences relatives à la réaction des milieux de culture des deux bacilles. Pour Brieger le B. d'Eberth alcalinise les bouillons neutralisés, tandis que pour Petruschky[1] il les acidifie. M. Peré a montré que les deux bacilles agissent de la même façon. Cultivés dans du bouillon de viande fraîche, les microbes donnent d'abord une réaction acide, puis une réaction alcaline. Si la viande a quarante-huit heures, la réaction est, dès le début, alcaline. Tout dépend donc du bouillon employé.

Van Ermengem et van Lær[2] sont arrivés à des résultats analogues à ceux de Smith et de Peré, en étudiant comparativement les propriétés bio-chimiques des deux bacilles, dans différents milieux de culture artificielle.

On voit donc qu'il existe de véritables différences dans les résultats que l'analyse chimique a donnés, au point de vue des mutations que déterminent les deux bacilles, dans un même milieu.

Ces faits constituent un argument des plus sérieux contre l'hypothèse séduisante de MM. Roux et Rodet. Pour démontrer d'une façon indiscutable l'identité des deux microbes, il faudrait pouvoir transformer un échantillon de B. d'Eberth, par exemple, en B. coli, avec transformation complète de toutes les propriétés bio-chimiques que nous venons d'énumérer.

Ces deux bacilles sont extrêmement voisins l'un de l'autre, ils appartiennent sans doute à la même famille; ils dérivent peut-être du même type ancestral; mais avant de pouvoir légitimement les identifier il faudra annuler complètement les caractères différentiels qui sont indiqués dans le tableau ci-dessous.

Jusqu'à présent, les essais de transformation que l'on a faits n'ont pas grande valeur. Il est possible que, par modification ou amoindrissement de la vitalité du B. coli, on arrive à lui faire perdre ses propriétés fermentatives de la lactose. Mais en l'inoculant dans la plèvre d'un cobaye, en dose suffisante pour tuer l'animal en 2 jours, on verra réapparaître sa propriété fermentative. De plus, il faudrait, pour pouvoir conclure à l'identité absolue, faire l'expérience inverse. Il faudrait arriver à faire acquérir au B. typhique, par une série d'artifices, les propriétés saprophytiques du B. coli (vitalité, résistance aux agents antiseptiques, etc.)

Il y a d'ailleurs peut-être des variétés de bacilles intermédiaires au B. coli et au bacille typhique,

MM. Achard[3] et Renault viennent d'isoler de l'urine un bacille, qui ne fait pas fermenter le sucre de lait, mais qui se distingue du B. d'Eberth en ce que sur une culture grattée de B. typique, il pousse ainsi que le ferait le B. coli. C'est peut-être une espèce analogue que M. Rodet a isolée d'un abcès du rein[4]. Il est probable d'ailleurs que l'on publiera, dans la suite, des faits analogues.

1. Petruschky, *Centralblatt f. Bakteriol.*, t. VI, p. 661.
2. *Loc. cit.*
3. Achard et Renault, *Soc. de biol.*, 1892, 17 déc.
4. Rodet et G. Roux, *Société de Biol.*, 7 mai 1892.

Tableau comparatif des principales propriétés physiques et bio-chimiques du B. d'Eberth et du B. coli.

	B. COLI.	B. D'EBERTH.
Habitat.	Intestin des mammifères.	Organes des typhiques.
Morphologie . .	Bacille polymorphe. Formes en navette, longs bâtonnets, etc	Id.
Mobilité	Mobile ou immobile.	Mobile.
Cils.	1 à 4 ou 5 cils.	Flagella nombreux.
Coloration. . . .	Se décolore par le Gram	Id.
Culture dans le bouillon. . . .	Trouble d'abord, puis enduit bleuâtre à la surface. Précipité blanc sale au fond du tube.	Id.
Gélatine. piqûre.	Strie dentelée dans la profondeur. Enduit gris à la surface. Ne liquéfie pas.	L'enduit s'étend moins en surface.
Colonies dans la gélatine.	Colon. transparentes, jaune brun polymorphes.	Id.
Gélose	End. grisât. à contours polycycliques.	Développement moins rapide
Pomme de terre.	Enduit vernissé incolore, gris, purée de pois, brun	End. vernissé incol., quelquefois brun, moins épais que celui du B. coli.
Lait	Coagule.	Ne coagule pas.
Bouillon lactosé.	Fermentation rapide avec dégagement de fines bulles de gaz	Pas de fermentation.
Gélose lactosée au tournesol. .	Rougit avec production de gaz . . .	La gélose reste bleue. Pas de gaz.
Résistance à la chaleur. . . .	80°, tué en moins d'une min. . . . . . A 61°, tué en 5 minutes	A 56°, tué en 5 minutes.
Acide arsénieux.	Vit d. une sol. à 1/1500 d. le bouillon.	Ne se développe pas dans une solut. à 1/30000 d. le bouill.
Culture sur milieux acides.		
Gélose et acide citrique. . . .	0,165 p. 100 + [1] 0,25 p. 100 —	0,1 p. 100 + 0,165 p. 100 —
Gélos. phéniquée	0,14 — + 0,166 — —	0,16 — + 0,144 — —
HCl.	0,065 — + 0,07 — —	0,05 — + 0,06 — —
SO^4H^2.	0,051 — + 0,063 — —	0,036 — + 0,054 — —
AzO^3H	0,09 — + 0,097 — —	0,075 — + 0,085 — —
NaOH.	0,48 (faib. développ[t]) 0,053 — —	0,42 — + 0,53 — —
Gélose fuchsinée (Procédé de Gasser)	Trait d'ensemencement coloré en rouge. Décolor. de la plaque ap. qq. j.	Id.
Bouillon avec solut. Nœggerath.	Col. rouge du bouill. à partir du fond. Plus tard le bouillon se recolore en bleu à partir de la surface	A 37° en 24 h. color. violette.
Gélatine avec solut. Nœggerath.	Les colonies sont d'un vert gris. Le milieu prend une teinte verdâtre.	Id.
Action sur les sucres.		
Lactose.	Fait fermenter.	Ne fait pas fermenter.
Sucre de canne.	Id.	Id.
Glucose.	Fait fermenter énergiquement . . .	Fait ferment. moins énergiq.
Galactose. . . .	Id. Id. . . .	Id.
Lévulose	Id. Id. . . .	Id.
Format. de gaz dans les bouillons lactosés.	Dégagement abondant de CO^2 et H.	Pas de dégagement de gaz.
Product. d'indol.	Production d'indol dans la solution de peptone pancréatique	Pas de production d'indol.

Tableau comparatif des principales propriétés physiques et bio-chimiques du B. d'Eberth et du B. coli (*suite*),

	B. COLI.	B. D'EBERTH.
Nature de l'acide lactique formé.	Acide lactique dextrogyre	Acide lactique lévogyre ou acide lactique inactif.
Rôle dans la pathologie humaine.	Se trouve dans toutes les selles et les intestins humains, à l'état normal. A l'état pathologique, dans les péritonites, les abcès des voies biliaires, les diarrhées infectieuses, dans l'infection urinaire, etc., etc. . . .	Trouvé seulem. d. les organes de typhiques (rate, ganglions mésentériques, etc., etc.
Effets pathogènes chez les animaux . . .	A peu près semblables dans les deux cas. Virulence très variable. . . .	Virulence très variable. Le bouillon filtré de B. coli exalte la virulence du B. typhique.

1. + indique le développement; — le non-développement.

ROLE DU B. COLI DANS LA PATHOLOGIE HUMAINE

Le bacterium coli se trouve à l'état normal dans le tube digestif, bouche, estomac, intestin, mais surtout dans l'intestin. Après la mort, il envahit l'organisme avec une rapidité variable. La bile semble être contaminée la première. Deux fois, sur 8 cadavres, Gilbert et Girode ont trouvé la bile infectée 24 heures après la mort. Letienne[1] sur 42 biles soumises à l'examen bactériologique a trouvé deux fois le B. coli, dans 3 cas, 45 minutes après la la mort, dans les autres cas, de 3 à 26 heures après la mort. Le B. coli envahit le foie et les organes assez rapidement en été. M. Herman et moi[2], en prenant au hasard dans les salles d'autopsie des organes de malades ayant succombé à une affection quelconque, avons trouvé une fois sur deux le B. coli dans les organes. En hiver, MM. Lesage et Macaigne[3] ont constaté que cet envahissement est moins fréquent. La diarrhée et les ulcérations intestinales sont d'après ces auteurs une condition indispensable de l'envahissement avant moins de 24 heures après la mort. Marfan et Manu[4] ont fait la même constatation chez les enfants. Les infections dues au B. coli seront donc d'origine intestinale, dans la grande majorité des cas. Elles pourront se manifester sous formes d'entérites infectieuses, avec des symptômes identiques à ceux du choléra asiatique. Si le B. coli traverse les parois intestinales, il peut, en pénétrant dans le péritoine, déterminer des péritonites, qu'il y ait ou non perforation de l'intestin. En dehors du péritoine, on a constaté sa présence dans des affections du foie, des pou-

1. Letienne, *Arch. de méd. expérim.*, 1891, p. 761.
2. Wurtz et Herman, *Arch. de méd. expérim.*, 1891, p. 734.
3. Lesage et Macaigne, *Arch. de méd. expérim.*, 1892, p. 453.
4. Marfan et Manu, *Rev. mens. des mal. de l'enf.*, juillet 1892.

mons, des plèvres, des méninges, des voies urinaires, et enfin dans le sang. Nous allons passer en revue ces différentes affections.

ENTÉRITES INFECTIEUSES

Choléra nostras. — Hueppe [1] examinant les selles d'un enfant atteint de choléra nostras y trouva en prédominance un bacille qui, cultivé sur gélatine, ressemblait au bacille typhique, au bacille napolitain d'Emmerich et au B. coli d'Escherich. Il coagulait le lait et était mobile, comme le B. d'Emmerich, dont il ne se distinguait que par une action pathogène beaucoup moins considérable chez le cobaye.

MM. Gilbert et Girode ont les premiers [2] démontré avec certitude la présence du B. coli dans certains cas de choléra nostras. Leur note porte sur 3 cas de choléra nostras, chez des malades ayant présenté les accidents caractéristiques du choléra vrai. Dans ces 3 cas, les selles ont fourni des cultures presque pures de B. coli. Dans les 2 premiers cas, le sang n'a pas été examiné, mais dans le 3e quelques gouttes d'exsudat sanguinolent, retiré pendant la vie d'un poumon hépatisé à l'aide d'une seringue, stérilisé, donnèrent des cultures pures de B. coli. Une heure après la mort, on ensemença du suc de poumon, du foie, de la rate, et de l'épanchement pleurétique. Ces ensemencements donnèrent le même résultat.

Tous ces organes contenaient le B. coli à l'état de pureté. La durée totale de ce dernier cas avait été de 2 jours; il s'était accompagné d'un exanthème. La température, pendant les 5 derniers jours, oscillait entre 38° et 39°; vers la fin, il y avait eu complication de lésions pulmonaires, pleurales et péricardiques. Gilbert et Girode ont d'ailleurs reproduit un choléra expérimental en faisant ingérer, à un cobaye, 2 cc. et demi de culture dans le bouillon, du B. coli isolé des selles riziformes de leur premier malade. Ces cobayes sont morts après avoir eu de la diarrhée et à l'autopsie on constata toutes les lésions d'un véritable choléra expérimental.

Widal, Chantemesse et Legry [3] ont publié un cas de choléra nostras avec autopsie faite 6 heures après la mort. Le sang du cœur et les parenchymes des différents viscères ensemencés ne donnèrent lieu à aucun développement. Les selles, la bile, les parois intestinales contenaient en grande abondance le B. coli. La cavité péritonéale le contenaient en moins grande quantité. Les cultures se montrèrent d'une extrême virulence.

M. Rénon [4] a étudié 4 cas de choléra ayant présenté tous les symptômes classiques du choléra asiatique; 2 fois sur 4 il a isolé le B. coli.

1. Hueppe, *Berliner klin. Wochenschrift*, 1887, n° 32.
2. Gilbert et Girode, *Soc. méd. des hôpitaux*, janvier, 1891.
3. Chantemesse, Widal et Legry. *Soc. méd. des hôpitaux*, déc. 1891.
4. Renon, *Ann. de l'Institut Pasteur*, 1892, p. 621.

Dans un cas, il était associé au staphylococcus pyogenes aureus; dans le second cas, au bacille virgule.

Diarrhée cholériforme. — L'épidémie de choléra de 1892 a du reste permis de constater un grand nombre de faits semblables. M. Netter[1] dans l'examen de 20 cas de diarrhée cholériforme (avec 6 morts) a trouvé constamment le B. coli, soit seul, soit associé à d'autres espèces, en particulier au B. de Friedlander et au streptocoque. M. Netter n'a jamais constaté, dans des diarrhées cholériformes, la présence du B. virgule. Il conclut donc que ces diarrhées sont complétement indépendantes du B. virgule qui appartient absolument au choléra.

Choléra infantile. — Dans le même ordre de faits rentrent un certain nombre d'observations analogues, faites chez les enfants.

Wyss[2] chez un nouveau-né de quelques jours atteint d'une entérite légère et mort brusquement, de fièvre, isola des différents viscères des plaques de Payer et des ganglions mésentériques le B. coli.

Macé et Simon[3] ont publié 3 cas d'entérite infantile produits par le B. coli.

Lesage[4], dans 22 cas de diarrhées infectieuses, a conclu également que le B. coli virulent était l'agent de ces entérites.

Rossi-Doria[5] a étudié 20 cas mortels de diarrhée épidémique chez les enfants âgés de quelques jours à 20 mois. Il a trouvé, dans les selles et les frottis d'organes, des cultures pures de B. coli.

Dysentérie. — Marfan et Lion[6] ont publié deux observations d'entérite dysentériforme caractérisées anatomiquement par des ulcérations du gros intestin et, cliniquement, par de la diarrhée, l'absence de fièvre, de tout symptôme typhique, et par un collapsus algide terminal.

Le B. coli se retrouva dans les ganglions mésentériques, dans le liquide péricardique et, une fois sur deux, dans le sang du cœur.

Maggiora[7] a observé une épidémie de dysentérie, dont il étudia 20 cas au point de vue bactériologique. Il rencontra le B. coli dans tous les cas, en grande quantité, parfois en culture pure. D'autres microbes : le proteus vulgaris, le B. fluorescens liquefaciens, le bacille de Gessard, les staph. aureus et albus lui étaient associés.

Le B. coli se montra très virulent pour les cobayes. L'auteur attribue les cas de dysentérie qu'il a observés à l'action du B. coli.

On peut faire cependant quelques réserves sur cette conclusion.

Péré, onze fois sur dix-huit observations, a reconnu le B. coli dans les urines de dysentériques du Tonkin, très sévèrement frappés. Il con-

1. Netter, *Semaine médicale*, 1892, n° 37, p. 294.
2. Wyss, *Centralblatt f. Bakteriologie*, 1885.
3. Macé et Simon, *Revue générale de clinique et thérapeutique*, n° 49, 1891.
4. Lesage, *Entérite et B. coli. Soc. méd. des hôpitaux*, janv. 1892.
5. Rossi-Doria, *Centralblatt f. Bakteriologie*, 1892, n° 14, p. 458.
6. Marfan et Lion, *Soc. de biologie*, 24 octobre 1891.
7. Maggiora, *Centralblatt f. Bacteriologie*, fév. 1892.

sidère à juste titre cette invasion des organes par le B. coli comme une infection secondaire.

B. COLI DANS LES HERNIES ÉTRANGLÉES. — CHOLÉRA HERNIAIRE

En 1861, M. Verneuil avait déjà émis l'idée que le liquide contenu dans le sac herniaire devait renfermer des matières toxiques et irritantes. Nepveu, en 1867 puis en 1883, signala la présence de bactéries dans la sérosité péritonéale des hernies étranglées.

Garré[1] examinant 8 cas de hernie étranglée, n'a trouvé qu'une fois des microcoques.

Clado[2], dans plusieurs cas d'étranglement herniaire cholériforme, a rencontré dans le liquide du sac le B. coli, qui se retrouvait dans les viscères à l'autopsie des malades, morts d'étranglement herniaire, avec les symptômes classiques du choléra herniaire.

Bœnnecken[3] a étudié expérimentalement, chez les chiens, l'étranglement herniaire. Il a trouvé, dans 15 cas, le B. coli 11 fois en grande abondance dans le liquide du sac. Il n'y avait pas de péritonite, sauf dans les cas de gangrène et de perforation. Dans le sang, il ne trouvait pas de micro-organismes.

M. Despreaux et moi sommes arrivés à des résultats analogues, dans des recherches inédites auxquelles nous nous sommes livrés, en liant l'intestin grêle d'une façon aseptique chez le lapin. Sur 5 lapins, dont deux tués au moment où les animaux étaient expirants, nous n'avons constaté qu'une fois le B. coli dans le sang du cœur, deux fois dans le péritoine, et une fois dans l'exsudat du poumon atteint de congestion.

Bœnnecken admet que la mort est due à l'envahissement de l'organisme par le microbe, ou à une intoxication due aux produits sécrétés par ce microbe.

A. Frænkel[4] pense même que la mort rapide, survenant à la suite d'opérations de hernies étranglées, tout à fait récentes, est due à la présence du B. coli dans le sac herniaire. Il y aurait résorption des substances toxiques sécrétées par le microbe, résorption qui déterminerait les accidents en question.

PÉRITONITES

Le B. coli peut déterminer des péritonites, soit quand il y a perforation intestinale, soit même sans qu'il y ait de communication directe entre le contenu de l'intestin et la séreuse abdominale.

1. Garré, *Fortschritte der Medicin*, 1888.
2. Clado, *Congrès de Chirurgie*, 1889.
3. Bœnnecken, *Virchows' Arch.*, 1890, Bd CXX.
4. A. Frœnkel, *Wiener klinische Wochenschrift*, 1891, nº 13, 14, 15.

Péritonites sans perforation intestinale. — Dans les expériences relatées ci-dessus, Clado et Bœnnecken ont montré qu'au début de l'étranglement herniaire, quand il y a simple infiltration séreuse des tissus, les bactéries traversent la paroi intestinale et viennent se répandre dans le liquide du sac et la sérosité de la grande cavité péritonéale.

M. Malvoz[1] a publié 6 intéressantes observations de péritonite dans lesquelles le B. coli se trouvait presque à l'état de pureté et où l'autopsie n'avait révélé aucune perforation préalable, soit de l'intestin, soit des voies biliaires. Dans ces cas, la péritonite était consécutive à des thromboses de l'artère mésentérique, à un carcinome avec rétrécissement du rectum, à une entérite ulcéreuse aiguë, à un ulcère du côlon ascendant et à une appendicite; dans la sixième observation, c'étaient des ulcérations de la muqueuse biliaire qui avaient déterminé la péritonite. Il est probable, d'après M. Malvoz, que le B. coli avait envahi les voies biliaires, et qu'à travers les parois de la vésicule, il s'était insinué dans la cavité péritonéale.

Welch[2] a trouvé, dans l'exsudat séro-fibrineux de péritonites, sans perforation et non purulentes, 3 fois le B. coli à l'état de pureté.

Le rôle pathogène du B. coli, dans l'appendicite sans perforation, a été indiqué pour la première fois par Talamon. Adenot[3] a trouvé le B. coli dans des cas d'appendicite sans perforation, ayant amené une péritonite généralisée.

Péritonites par perforation. — Le rôle du B. coli, comme agent de péritonite par perforation, n'est pas absolument exclusif. En effet, quelle que soit sa prédominance sur les autres bactéries qui habitent normalement l'intestin de l'homme, le nombre de ces autres espèces étant très grand, la flore microbienne intestinale est extrêmement variée. Dès qu'il y a effraction de ces microbes dans la séreuse péritonéale, ceux-ci peuvent donc s'y cultiver et s'y développer en même temps que le B. coli. Néanmoins, quand il y a perforation, bien souvent on ne rencontre qu'un seul microbe, et c'est presque toujours le B. coli.

C'est à Laruelle[4] que revient le mérite d'avoir indiqué le premier le rôle du B. coli dans les péritonites par perforation. Il injectait à des chiens et à des lapins du B. coli en suspension dans de la bile ou dans une émulsion de matières fécales stérilisées. Il provoquait ainsi régulièrement une péritonite rapidement mortelle. Le B. coli injecté dans une culture ordinaire ne donnait aucun résultat. Laruelle conclut que le B. coli est l'agent véritable de la péritonite par perforation, quoique ce rôle ne lui revienne que dans certaines conditions.

Gravitz était déjà arrivé à des conclusions analogues, en étudiant

1. Malvoz, *Arch. de méd. expérim.*, 1891.
2. Welch, *The Medical News*, 12 déc. 1891.
3. Adenot, *Soc. de Biol.*, 7 nov. 1891.
4. Laruelle. *La Cellule*, Louvain 1889.

l'action des micro-organismes pathogènes sur le péritoine. Si le liquide, dans lesquels le microbe pyogène est en suspension n'est pas irritant, ou ne provoque pas de péritonite.

A. Frænkel[1] examina 31 cas de péritonite chez l'homme. Il obtint 9 fois du B. coli. Dans ces 9 cas, il n'y avait pas constamment de perforation.

L'inoculation aux animaux des cultures de B. coli ainsi isolées reproduisit des péritonites suppurées déterminant la mort au bout d'un temps variable. L'auteur pense qu'il est donc légitime de conclure que le B. coli, trouvé dans ces cas, est l'agent pathogène des péritonites suppurées.

Roux et Rodet[2] avaient déjà isolé, d'une péritonite suppurée, du B. coli à l'état de pureté, qui, inoculé sous la peau de rats blancs, produisit des abcès amenant rapidement la mort.

Depuis, on a publié un certain nombre d'observations analogues : Goullioud et Adenot[3], Barbacci[4]. Le B. coli y a toujours été mis en évidence. Cependant il faut savoir que, dans bon nombre de cas, on a trouvé le staphylocoque pyogenes *aureus* ou *albus*, et le streptocoque (A. Frænkel), le B. d'Eberth (Dupré)[5].

INFECTIONS HÉPATIQUES

On a vu que la bile contient assez souvent, peu d'instants après la mort, le B. coli (Létienne).

La première constatation de la présence, à l'état pathologique, du bacille d'Escherich dans les voies biliaires et le foie a été faite par MM. Gilbert et Girode[6].

Cette constatation porta sur 2 cas, le premier d'angiocholite suppurée, le second de cholécystite et d'angiocholite suppurée ; ces cas s'étaient développés l'un et l'autre, au cours de la lithiase biliaire.

On examina la vésicule biliaire, sitôt après son ablation. Le pus contenait une culture pure de B. coli. Dans le premier cas, les conduits biliaires intra-hépatiques, purulents, contenaient le même micro-organisme, à l'état de pureté. Le B. coli peut donc être rencontré dans les voies biliaires et y déterminer des lésions suppuratives. On peut supposer que c'est ce bacille qu'ont vu et décrit en 1886 MM. Netter et Martha, dans un cas d'endocardite infectieuse compliqué d'angiocholite. Les cultures ne furent malheureusement pas faites, de sorte qu'on ne peut rien conclure de ce fait.

1. A. Frænkel, *Loc. cit.*
2. Roux et Rodet, *Soc. méd. des sciences de Lyon*, nov. 1889.
3. Goullioud et Adenot, *Lyon médical*, 21 juin 1891.
4. Barbacci, *Lo Sperimentale*, 15 août 1890.
5. Dupré, *Les infections biliaires*, Paris, 1891, obs. VIII.
6. Gilbert et Girode, *Soc. de biol.*, 1890, p. 739.

Peu de temps après MM. Veillon et Jayle[1] constatèrent la présence du B. coli dans un abcès dysentérique du foie. Une ponction permit de retirer du pus qui, examiné par M. Netter, ne contenait aucun organisme cultivable. Un mois après l'abcès fut ouvert largement; le pus contenait exclusivement le B. coli. Dans ce cas, il semble difficile de faire jouer à cet organisme un rôle pathogène, car il n'était apparu dans le pus qu'à une époque avancée de l'affection.

MM. Charrin et Roger[2] ont obtenu le même résultat dans un cas d'angiocholite. De plus, l'injection de B. coli dans les voies biliaires de lapin déterminèrent la formation d'abcès d'origine biliaire. Rodet[3] mentionne également une observation d'angiocholite suppurée à B. coli.

Ces observations intéressantes montrent l'origine intestinale de bon nombre d'affections du foie. Le B. coli, qui peut exister dans la bile d'aspect normal, peut envahir fréquemment les voies biliaires, dont il constitue fréquemment l'agent de suppuration, soit primitivement, soit secondairement, comme dans le cas de MM. Veillon et Jayle.

Il peut être aussi rendu responsable d'autres accidents. Il est probable que c'est lui qui, pour une bonne part, détermine les accidents infectieux du cancer du foie. On sait enfin que l'on a émis l'opinion que certaines formes de la lithiase biliaire pouvaient résulter de l'influence de l'envahissement des voies biliaires par les micro-organismes. Dans son excellente thèse, M. Ernest Dupré avait déjà soulevé cette question du catarrhe lithogène infectieux. Cette théorie pathogène de la lithiase, considérée comme une infection biliaire primitive, a été discutée au congrès allemand de médecine interne (Wiesbaden, 1891) Naunyn, Schrœder, Furbringer et Mosler prirent part à ces débats. Ils conclurent que pour déterminer le processus lithiasique, deux conditions essentielles étaient nécessaires : la stagnation de la bile et l'infection.

En dehors de la lithiase biliaire, on a retrouvé le B. coli dans d'autres affections du foie. Girode[4] rapporte l'histoire de 2 malades atteints d'ictère infectieux dont il rapporte la cause au B. coli; dans ces 2 cas, il y eut élimination des bactéries par les urines.

On voit donc que le B. coli, dans bon nombre d'affections hépatiques, peut être incriminé comme agent pathogène. C'est de tous les microbes intestinaux celui qui envahit le plus volontiers les voies biliaires, dont il est un des agents de suppuration les plus communs.

INFECTION URINAIRE

Sous le nom d'infection urinaire, il faut entendre, avec l'école de Necker, les accidents locaux ou généraux, de nature microbienne, que

1. Veillon et Jayle, *Soc. de biol.*, 10 janvier 1891.
2. Charrin et Roger, *Soc. de biol.*, 25 fév. 1891.
3. Rodet, *Soc. de biol.*, 19 déc. 1891.
4. Girode, *Archives générales de médecine*, n° 1 et 2, 1891.

présentent les maladies urinaires. Le B. coli est l'agent pathogène que l'on retrouve le plus souvent dans les reins et les vessies des urinaires. Nous avons assez insisté, au chapitre du diagnostic bactériologique, sur l'identification qui a été faite entre le B. coli, d'une part, et la bacterie pyogène de la vessie. C'est donc au B. coli qu'il faut rapporter les accidents et les lésions que l'on rencontre chez les malades atteints de désordres du côté des voies urinaires, lésions que l'on avait attribuées à la B. pyogène de la vessie. M. Krogius[1] l'a trouvé 14 fois sur 22 cas à l'état de pureté, une fois associé au bacille de la tuberculose, une fois au *proteus vulgaris*. Tout récemment, M. Fernet (*Soc. méd. des hôpitaux*, 23 décembre 1892) vient de publier un cas de néphrite infectieuse due au B. coli. MM. Chantemesse et Widal (*Soc. méd. des hôp.*, 30 déc. 1892) ont également communiqué l'observation d'une malade qui a succombé à la suite d'une néphrite suppurée due au B. coli et survenue pendant la convalescence d'une fièvre typhoïde. Plusieurs jours avant la mort de cette malade, on avait constaté l'existence dans l'urine, en grande abondance et à l'état de pureté du B. coli, faisant fermenter énergiquement la lactose.

Dans les cystites, M. Morelle[2] a rencontré 13 fois sur 17 cas un organisme qu'il déclare identique à la B. septique de Clado, Albarran et Hallé, mais qui serait pour lui, non pas le B. coli, mais le B. lactis aerogenes.

M. Bazy[3] a déterminé, chez les animaux, par injection intraveineuse et ligature de la verge, des cystites expérimentales, à l'aide du B. coli. Récemment M. Schow[4] a décrit un bacille produisant des gaz, isolé dans un cas de cystite, et dont la description se rapproche par plusieurs points de celle du B. coli.

En dehors des diarrhées cholériformes, des péritonites, des affections du foie et des voies urinaires, où le B. coli apparaît fréquemment comme agent pathogène, il est un certain nombre d'autres affections dans lesquelles on a constaté sa présence, mais avec une fréquence beaucoup moindre. Nous allons rapidement passer ces observations en revue.

LÉSIONS DE LA MUQUEUSE DU TUBE DIGESTIF

Le B. coli se retrouve assez souvent sur les amygdales dans les angines scarlatineuses (Bourges)[5]. Sur 7 cas d'angines érythémateuses, l'auteur a rencontré trois fois le B. coli, toujours associé à un ou deux microbes (streptocoque, staphylocoque).

Macaigne a trouvé dans un infarctus de l'estomac (chez un malade atteint d'angiocholite suppurée) le B. coli.

1. A. Krogius, *loc. cit.*
2. Morelle, *La Cellule*, t. VII, 2e fascicule.
3. Bazy, *Soc. de biol.*, 12 mars 1892.
4. Schow, *Centralbl. f. Bakt.*, 3 déc. 1892.
5. H. Bourges, *Les angines de la scarlatine*. Paris, 1890, p. 102.

Dans les abcès voisins du tube digestif, différents auteurs ont également décelé sa présence (Achard et Renault), Muscatello[1], l'a rencontré dans un abcès de l'espace pelvirectal supérieur, consécutif à une rectite ulcéreuse. Il est évident d'ailleurs que tous les abcès du tube digestif, et en particulier de l'intestin peuvent contenir le B. coli.

LÉSIONS PULMONAIRES ET PLEURALES DUES AU B. COLI.

Gilbert et Girode ont isolé le B. coli d'un poumon hépatisé, chez un malade atteint de choléra, du vivant du malade. Examiné une heure après la mort, l'exsudat pleural contenait également cet organisme à l'état de pureté.

Chantemesse et Widal dans plusieurs cas de broncho-pneumonie ont trouvé un germe ayant tous les caractères du B. coli[2].

Lesage a constaté dans cinq cas de diarrhées infectieuses, des lésions pulmonaires; il s'agissait dans un cas d'une congestion pulmonaire intense généralisée; le poumon contenait à l'état de pureté le B. coli. Dans les autres cas, nodules de broncho-pneumonie suppurée, même constatation fut faite.

Fischer et Lévy[3] ont trouvé dans deux cas de hernie étranglée le B. coli dans les poumons (foyers de broncho-pneumonie).

Expérimentalement, j'ai reproduit, à l'exemple de nombre d'auteurs (Demarquay, Carville, Mullois), la congestion pulmonaire par ligature de l'intestin et j'ai obtenu, une fois sur cinq, le B. coli à l'état de pureté dans le poumon congestionné.

Widal a retiré en 1888, à l'état de pureté, dans un cas de pleurésie ossifiante, avec abcès sous-pleuraux, un bacille qu'il étudia avec Albarran[4].

Vendrickx a obtenu le même résultat dans un cas de pneumothorax. M. Dumontpallier[5] a publié récemment une observation de pleurésie purulente, consécutive à une pneumonie et dont l'épanchement contenait, outre le pneumocoque, le B. coli.

Actuellement, ces observations sont encore en petit nombre, mais il est bien probable qu'elles vont devenir banales, soit qu'il s'agisse d'un envahissement cadavérique, ou d'une association microbienne, ou peut-être même d'une action pathogène spéciale du B. coli portant sur le poumon ou sur les plèvres.

1. Muscatello, *Riforma medica*, 1891, n° 163, p. 145.
2. Widal, *Gaz. hebdomadaire*, déc. 1891.
3. Fischer et Lévy, *Deutsche Zeitschrift f. Chirurgie*, 1891.
4. Albarran, Mémoire. *Académie de médecine*, 1888.
5. Dumontpallier, *Gazette des hôpitaux*, 24 mars 1892.

MÉNINGITES PAR LE B. COLI

On connaît actuellement un petit nombre de cas de méningites dans lesquelles on a signalé le B. coli. Un certain nombre de ces observations ont été publiées sous le nom de méningites à B. d'Eberth[1]. La plupart des auteurs ont fait cependant quelques réserves. Ils furent frappés de l'aspect des cultures sur pomme de terre, qui formaient un dépôt un peu plus épais et plus brun que celui produit par le B. typhique.

L'exsudat dans les cas observés semble prédominer à la base du cerveau. Le B. coli s'est toujours montré seul dans l'exsudat. Dans le cas de MM. Sevestre et Gaston[2], la méningite s'accompagnait d'une arthrite purulente. On fit une ponction une heure avant la mort, le pus resta stérile. Une heure après la mort il contenait le B. coli que l'on retrouva aussi dans le pus méningé, le lendemain, à l'autopsie. On peut se demander ici s'il n'y a pas eu également, au moment de la mort, envahissement de l'exsudat méningé par le B. coli.

Signalons encore rapidement quelques affections dans lesquelles on a retiré le B. coli, soit à l'état de pureté, soit associé à d'autres organismes.

Endocardites. Netter et Martha[3], Thiroloix[4], Macaigne[5].

Thyroidites. Tavel[6]. En 1889, M. Tavel opéra un goître, dont l'un provoqua une hémorrhagie telle qu'il fallut faire la transfusion d'eau salée. La plaie guérit par première intention, mais au bout de huit jours, il se produisit du gonflement, de la fluctuation sans douleur. La ponction amena du sang, qui, ensemencé, fournit une culture pure de B. coli. Cet organisme semble, dans ce cas, avoir eu une provenance intestinale. En effet, pendant les premiers jours, on donna des lavements nutritifs qui durent être interrompus à cause d'une diarrhée intense. Il est bien probable que c'est à la faveur d'une altération de la muqueuse intestinale que le B. coli a pénétré dans le sang et s'est développé dans une poche contenant déjà du sang en stagnation (Macaigne).

Métrites. M. Gilbert l'a isolé dans un cas de métrite, en ensemençant le catarrhe utérin prélevé du vivant de la malade.

Salpingites. MM. Gilbert et Lion ont eu le même résultat à l'examen bactériologique d'une tumeur des trompes, examen pratiqué immédiatement après l'ablation (comm. orale).

Il est d'ailleurs bien probable que le nombre de ces constatations augmentera rapidement.

1. Adenot. *Arch. de méd. expérim.*, 1889, p. 656.
2. Sevestre et Gaston, *Soc. méd. des hôp.*, déc. 1891.
3. Netter et Martha, *Arch. de physiologie*, 1886.
4. Th. Aubert, 1891.
5. Th. Macaigne, p. 133.
6. Tavel, *Correspondenzblatt für Schweizer Artzte*, 1889, nº 13.

Le tableau suivant, emprunté à Macaigne, peut donner une vue d'ensemble des affections dans lesquelles on a constaté la présence du B. coli.

Entérites infectieuses { choléra nostras
— infantile

Dysenterie.

Si le B. coli traverse la barrière intestinale on a les

Péritonites

Choléra herniaire.

Dans les voies biliaires, l'ascension du B. coli pourra déterminer

Une affection biliaire simple.

Un ictère infectieux.

Une angiocholite suppurée.

Dans le tube digestif on peut le retrouver dans certaines affections :

Angines.

Estomac } infarctus
Intestin

Collections purulentes au voisinage de l'intestin.

Le B. coli peut même envahir des organes éloignés :

Endocarde.

Corps thyroïde.

Utérus et annexes.

De plus, il peut se trouver dans certains organes, sans qu'on puisse réellement incriminer son origine intestinale, dans les méninges, les voies urinaires, le poumon, la plèvre et même les articulations.

Dans un certain nombre de ces diverses manifestations morbides on peut considérer à bon droit le B. coli comme agent causal de la maladie. C'est seulement dans les cas où l'on a pu reproduire, chez l'animal, une maladie semblable à celle d'où le micro-organisme provenait. Pour les autres cas, il faut faire des réserves. Le B. coli a pu apparaître en effet, dans le sang et dans les organes, à titre d'infection secondaire, sous l'influence d'une série de causes encore peu étudiées, qui favorisent l'envahissement de l'organisme par les bactéries normales qui habitent nos cavités naturelles.

R. Wurtz.

LE JUBILÉ DE M. PASTEUR

Le 27 décembre dernier, 70e anniversaire de la naissance de M. Pasteur, une fête imposante avait lieu au grand amphithéâtre de la Sorbonne.

La section de médecine et de chirurgie de l'Académie des sciences avait pris l'initiative d'ouvrir une souscription publique pour faire frapper une médaille en l'honneur de l'illustre savant. L'immense salle de la Sorbonne, qui contient près de 3000 personnes, était remplie d'une élite d'admirateurs enthousiastes qui se pressaient pour applaudir à l'hommage solennel rendu à ce grand homme. Le chef de l'État, M. Carnot, présidait la réunion. Autour de lui, les présidents des deux Chambres, tous les ministres, les principaux représentants des pouvoirs publics, le corps diplomatique et un grand nombre de délégués des corps savants de France et de l'étranger.

M. Ch. Dupuy, ministre de l'Instruction publique, retrace, en termes éloquents, la vie scientifique de M. Pasteur, les luttes qu'il eut à soutenir et enfin le triomphe et l'épanouissement universel de sa grande doctrine.

M. d'Abbadie, président de l'Académie des sciences, remit à M. Pasteur la médaille en or, œuvre de Roty, offerte par les souscripteurs de toutes nations. Cette médaille porte d'un côté l'effigie de M. Pasteur et sur le revers la légende suivante : « A Pasteur, le jour de ses soixante-dix ans, la science et l'humanité reconnaissantes. »

M. Joseph Bertrand et M. Daubrée parlèrent au nom de l'Académie des sciences, M. Bergeron au nom de l'Académie de médecine.

Sir Joseph Lister, le célèbre chirurgien anglais, présenta à M. Pasteur une adresse de la Société Royale de Londres, écrite de la main de son président, et prononça le discours suivant :

Monsieur Pasteur,

Le grand honneur m'a été accordé de vous apporter l'hommage de la médecine et de la chirurgie. Vraiment, il n'existe dans le monde entier aucun individu auquel doivent plus qu'à vous les sciences médicales.

Vos recherches sur les fermentations ont jeté un rayon puissant qui a illuminé les ténèbres funestes de la chirurgie et a changé le traitement des plaies d'une affaire d'empirisme incertain et trop souvent désastreux, en un art scientifique sûrement bienfaisant.

Grâce à vous la chirurgie a subi une révolution complète qui l'a dépouillée de ses terreurs et a élargi presque sans limites son pouvoir efficace.

La médecine ne doit pas moins que la chirurgie à vos études profondes et philosophiques.

Vous avez levé le voile qui avait couvert pendant les siècles les maladies infectieuses. Vous avez découvert et démontré leur nature microbienne. Grâce à votre initiative, et, dans beaucoup de cas, à vos propres travaux spéciaux, il y a déjà une foule de ces désordres pernicieux dont nous connaissons complètement les causes : *Felix qui potuit rerum cognoscere causas.*

Cette connaissance a déjà perfectionné d'une façon surprenante le diagnostic de ces fléaux du genre humain et a indiqué la route qu'il faut suivre pour leur traitement prophylactique et curatif.

Dans cette route, vos belles découvertes de l'atténuation et du renforcement des virus et des inoculations préventives servent et serviront toujours comme étoile conductrice.

Comme illustration éclatante, je puis signaler vos travaux sur la rage. Leur originalité était si frappante, aussi bien dans la pathologie que dans la thérapie, que beaucoup de médecins se sont d'abord méfiés de vous. « Est-il possible, se disaient-ils, qu'un homme qui n'est ni médecin, ni biologiste, puisse nous instruire d'une telle façon sur une maladie sur laquelle se sont exercées en vain les plus belles intelligences de la médecine ? *Quis novus hic nostris successit sedibus hospes?* »

Pour moi, je connaissais trop bien la clarté de votre génie, le soin scrupuleux de vos inductions et votre honnêteté absolue pour que j'aie pu partager pour un moment de tels sentiments ignobles. Ma confiance a été justifiée par l'événement. A l'exception insignifiante de quelques ignorants, tout le monde reconnaît maintenant la grandeur de ce que vous avez achevé contre cette maladie terrible. Vous avez fourni un diagnostic qui dissipe à coup sûr les angoisses d'incertitude qui hantaient autrefois celui qui avait été mordu par un chien sain, soupçonné de la rage.

Rien que cela aurait bien suffi pour vous assurer la gratitude éternelle de l'humanité. Mais par votre système merveilleux d'inoculations antirabiques, vous avez su poursuivre le poison après son entrée dans le système et l'y vaincre.

M. Pasteur, les maladies infectieuses constituent, vous le savez, la grande majorité des maladies qui affligent le genre humain. Vous pouvez donc bien comprendre que la médecine et la chirurgie s'empressent à cette occasion solennelle de vous apporter l'hommage profond de leur admiration et de leur reconnaissance.

M. Joseph Bertrand, secrétaire perpétuel de l'Académie des sciences, donna connaissance des innombrables adresses émanant des Universités et des Sociétés savantes du monde entier.

M. Pasteur se leva pour remercier l'assemblée des honneurs qui venaient de lui être décernés, et, vaincu par l'émotion, il chargea M. J.-B. Pasteur, son fils, de lire le discours suivant :

MONSIEUR LE PRÉSIDENT DE LA RÉPUBLIQUE,

Votre présence transforme tout :

Une fête intime devient une grande fête et le simple anniversaire de la naissance d'un savant restera, grâce à vous, une date pour la science française.

MONSIEUR LE MINISTRE, MESSIEURS,

A travers cet éclat, ma première pensée se reporte avec mélancolie vers le souvenir de tant d'hommes de science qui n'ont connu que des épreuves. Dans le passé, ils eurent à lutter contre les préjugés qui étouffaient leurs idées. Ces préjugés vaincus, ils se heurtèrent à des

obstacles et des difficultés de toute sorte. Il y a peu d'années encore, avant que les pouvoirs publics et le Conseil municipal eussent donné à la science de magnifiques demeures, un homme que j'ai tant aimé et admiré, Claude Bernard, n'avait pour laboratoire, à quelques pas d'ici, qu'une cave humide et basse. Peut-être est-ce là qu'il fut atteint de la maladie qui l'emporta? En apprenant ce que vous me réserviez ici, son souvenir s'est levé tout d'abord devant mon esprit : je salue cette grande mémoire.

Messieurs, par une pensée ingénieuse et délicate, il semble que vous ayez voulu faire passer sous mes yeux ma vie tout entière. Un de mes compatriotes du Jura, le maire de la ville de Dôle, m'a apporté la photographie de la maison très humble où ont vécu si difficilement mon père et ma mère.

La présence de tous les élèves de l'École normale me rappelle l'éblouissement de mes premiers enthousiasmes scientifiques.

Les représentants de la Faculté de Lille évoquent pour moi mes premières études sur la cristallographie et les fermentations qui m'ont ouvert tout un monde nouveau. De quelles espérances je fus saisi quand je pressentis qu'il y avait des lois derrière tant de phénomènes obscurs!

Par quelle série de déductions il m'a été permis, en disciple de la méthode expérimentale, d'arriver aux études physiologiques, vous en avez été témoins, mes chers confrères. Si parfois j'ai troublé le calme de nos académies par des discussions un peu vives, c'est que je défendais passionnément la vérité.

Vous enfin, délégués des nations étrangères, qui êtes venus de si loin donner une preuve de sympathie à la France, vous m'apportez la joie la plus profonde que puisse éprouver un homme qui croit invinciblement que la science et la paix triompheront de l'ignorance et de la guerre, que les peuples s'entendront non pour détruire, mais pour édifier, et que l'avenir appartiendra à ceux qui auront le plus fait pour l'humanité souffrante. J'en appelle à vous, mon cher Lister, et à vous tous, illustres représentants de la science, de la médecine et de la chirurgie.

Jeunes gens, jeunes gens, confiez-vous à ces méthodes sûres, puissantes, dont nous ne connaissons encore que les premiers secrets. Et tous, quelle que soit votre carrière, ne vous laissez pas atteindre par le scepticisme dénigrant et stérile; ne vous laissez pas décourager par les tristesses de certaines heures qui passent sur une nation. Vivez dans la paix sereine des laboratoires et des bibliothèques. Dites-vous d'abord : Qu'ai-je fait pour mon instruction? Puis, à mesure que vous avancerez :

Qu'ai-je fait pour mon pays? Jusqu'au moment où vous aurez peut-être cet immense bonheur de penser que vous avez contribué en quelque chose au progrès et au bien de l'humanité. Mais que les efforts soient plus ou moins favorisés par la vie, il faut, quand on approche du grand but, être en droit de se dire : J'ai fait ce que j'ai pu.

Messieurs, je vous exprime ma profonde émotion et ma vive reconnaissance. De même que sur le revers de cette médaille, Roty, le grand artiste, a caché sous des roses la date si lourde qui pèse sur ma vie, de même vous avez voulu, mes chers confrères, donner à ma vieillesse le spectacle qui pouvait la réjouir davantage, celui de cette jeunesse si vivante et si aimante.

Telle fut cette journée glorieuse qui restera comme une date historique. L'acclamation unanime de la nation et des savants du monde civilisé a consacré, une fois de plus, le génie de M. Pasteur. Les hommages s'adressaient à la fois au chimiste, au minéralogiste, au physiologiste, au philosophe et au médecin; mais il est manifeste que le tribut le plus large d'admiration et de reconnaissance revenait à la phase la plus récente de son œuvre prodigieusement variée : les applications de la doctrine des germes aux choses de la médecine. Le témoignage, significatif entre tous, de M. Lister est particulièrement précieux à enregistrer; nul n'était mieux qualifié pour attester, dans cette solennité, ce que la médecine et la chirurgie doivent aux découvertes de M. Pasteur. De ces découvertes est sortie une révolution telle, qu'on n'en retrouve pas de semblable dans l'histoire de notre science.

C'est là le côté le plus actuel, le plus populaire de l'œuvre du maître; nous aurions mauvaise grâce, nous médecins, d'y trouver à redire : toute conquête scientifique qui intéresse immédiatement la vie et la souffrance humaines acquiert du premier coup une portée et un prix inestimables. Sachons toutefois reconnaître que si les travaux de M. Pasteur ont préparé et accompli toute une révolution dans le domaine de la médecine et de la biologie, ils en ont provoqué une aussi profonde dans l'ensemble des sciences de la nature. En nous révélant que les grands phénomènes de mutations de la matière organisée, la fermentation, la putréfaction relèvent, non pas d'actes purement chimiques, mais de l'intervention et de la vie de germes mi-

croscopiques, il a modifié, d'une façon inattendue, la conception d'un grand nombre de processus qui s'accomplissent à la surface de notre globe. Il a ouvert aux chercheurs, dans les directions les plus variées, des horizons nouveaux et en quelque sorte illimités. Voilà pourquoi le jubilé de M. Pasteur a été, non pas la glorification d'un maître dans telle ou telle branche des connaissances humaines, mais comme la fête de la science elle-même.

STRAUS.

Le Gérant : G. MASSON.

Paris. — Typ. Chamerot et Renouard, 19, rue des Saints-Pères. — 29431.

MÉMOIRES ORIGINAUX

I

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE DE LA TUBERCULOSE AVIAIRE CHEZ LE LAPIN

Par MM. les Drs J. **KOSTENITSCH** et M. **WOLKOW** (de Saint-Pétersbourg).

(Supplément aux « Recherches sur le développement du tubercule expérimental[1] ».)

PLANCHE III

Les notions acquises sur l'évolution de la tuberculose aviaire chez le lapin se trouvent jusqu'à présent dans l'état suivant :

Rivolta[2] a fait connaître que les effets de l'inoculation des cultures de la tuberculose aviaire sont différents chez les cobayes et chez les lapins. Chez tous ces animaux on provoquait la production des nodules contenant beaucoup de bacilles à l'endroit de l'injection ; cependant les organes internes des cobayes restaient intacts, tandis que chez les lapins, il est vrai dans les cas chroniques exclusivement, des tubercules se formaient dans les poumons. De ce fait on est conduit à la conclusion que les bacilles de la tuberculose aviaire ne se trouvent pas en conditions favorables de développement chez

1. Ces *Archives*, 1892, n° 6, novembre.
2. *Giornale di Anatom. fisiolog. e patol.* fasc. I, Pisa, 1883 (cité d'après MAFFUCCI).

les cobayes; ils pullulent chez les lapins, seulement leur propagation se fait d'une façon très lente.

Daremberg[1] et plus tard Grancher et Ledoux-Lebard[2] sont arrivés à des résultats analogues, c'est-à-dire que, en injectant dans le système sanguin de lapins de petites quantités de culture de la tuberculose aviaire, ils ont constaté que les animaux qui survivaient à l'infection pendant quelques mois présentaient des tubercules disséminés dans les organes internes.

Straus et Gamaleïa[3] ont observé que les lapins succombaient deux semaines après l'inoculation intra-veineuse de culture de la tuberculose aviaire sans présenter de tubercules visibles dans les organes; la rate était très volumineuse et hyperémiée; les bacilles se découvraient en nombre considérable dans les organes; particulièrement dans le foie et dans la rate. Si on injectait la culture directement dans le poumon, les phénomènes étaient à peu près les mêmes. Les lapins inoculés sous la peau mouraient au bout de quelques semaines en présentant des abcès caséeux à l'endroit de l'injection; quelquefois les animaux restaient vivants pendant longtemps, et dans ce cas on trouvait la rate très volumineuse, riche en bacilles, ainsi que le foie; dans quelques cas on observait des granulations tuberculeuses dans les organes. Après l'introduction d'une grande quantité de culture dans la chambre antérieure des lapins, les expérimentateurs observaient la dégénérescence caséeuse de l'œil. Cependant les animaux ne maigrissaient pas; leur poids augmentait même souvent, et ils vivaient pendant des mois; quand on les sacrifiait, on ne trouvait qu'exceptionnellement des tubercules isolés dans les poumons.

Maffucci[4] provoquait l'infection de la cavité abdominale des lapins en y introduisant des parcelles de foie tuberculeux des poules. Un de ces lapins, considérablement amaigri, a

1. De l'évolution variable de la tuberculose expérimentale (*Bull. de l'Acad. de médecine,* 29 oct. 1889).

2. *Études sur la tuberculose expérimentale.* Ces *Archives,* 1891, n° 2.

3. *Ibidem*, n° 4.

4. *Die Hühnertuberkulose. Exper. Untersuchungen* (*Zeitschrift f. Hygiene u, Infectionskrankh.* Bd. XI, 1892).

été sacrifié au bout de quatre mois, l'autre succomba après cinq mois; à l'autopsie on a trouvé dans la cavité abdominale un grand abcès bacillaire; les poumons étaient anémiques, le foie et la rate atrophiés. L'examen histologique des organes a donné des résultats négatifs; dans la rate on a constaté l'accumulation du pigment hématogène. Deux autres lapins ont été inoculés sous la peau du dos. L'un d'eux a péri au bout de cinq mois et demi; on a constaté un abcès bacillaire à l'endroit de l'injection et l'atrophie de tous les organes internes, dont l'examen histologique est resté négatif. L'autre lapin périt en dix mois, et l'autopsie a révélé à peu près les mêmes phénomènes. D'après Maffucci le tubercule produit chez le lapin par le bacille de la tuberculose aviaire se compose d'une masse caséeuse sans cellules géantes autour de laquelle se disposent les cellules épithélioïdes; à la périphérie de ce foyer siègent un nombre peu considérable d'éléments lymphoïdes; les bacilles y sont très nombreux.

Dans son livre sur l'inflammation, Metchnikoff[1] affirme qu'avec les bacilles de la tuberculose aviaire on peut rapidement provoquer les phénomènes de la formation de tubercules. Cet auteur dit qu'après l'injection de bacilles de la tuberculose aviaire dans les veines des lapins, animaux, comme on sait, très sensibles à cette bactérie, au bout de quelques jours, il se produit déjà des tubercules microscopiques qui peuvent servir de type pour ce genre de formations. Dans le foie les cellules tuberculeuses, épithélioïdes et géantes, se forment uniquement aux dépens des éléments phagocytaires, c'est-à-dire des grands leucocytes mononucléaires et des cellules étoilées de Kupffer, de provenance endothéliale.

Sur la proposition de M. Metchnikoff, nous avons entrepris à l'Institut Pasteur l'étude du développement du tubercule produit par les bacilles de la tuberculose aviaire, en prenant pour objet d'étude la cornée du lapin (infectée au moyen d'injection directe) et le rein (infecté au moyen d'injection intraveineuse). Le but de ces recherches était de déterminer aux dépens de quels éléments se forme le tubercule; ainsi, les cel-

1. Leçons sur la pathologie comparée de l'inflammation. Paris, 1892, p. 189.

lules épithélioïdes se forment-elles aux dépens des cellules fixes des tissus, ou des éléments leucocytaires, ou enfin de tous ces éléments ensemble?

Dans deux séries d'expériences comprenant plus de trente lapins, nous ne trouvions pas de tubercules dans les organes infectés au bout de quelques semaines après l'inoculation. N'ayant pas pu nous convaincre de l'avantage de la tuberculose aviaire en fait de rapidité d'évolution du processus tuberculeux, nous avons choisi pour nos études principales le développement du tubercule provoqué par les bacilles de la tuberculose *humaine*. Les méthodes et les résultats ont été exposés dans notre mémoire récemment paru dans ces *Archives* (novembre 1892).

Plus tard nous sommes revenus sur la tuberculose aviaire de l'œil (cornée, chambre antérieure, iris, corps vitré) et du rein, en appliquant les mêmes méthodes d'expérience dont nous nous sommes servi dans l'étude du développement de la tuberculose humaine. Les résultats que nous publions maintenant compléteront notre travail précédent.

Nous répartissons les expériences en deux séries, à la description desquelles nous passons maintenant.

A. — PREMIÈRE SÉRIE D'EXPÉRIENCES

1° Dix lapins ont été inoculés dans le centre de la cornée sur un œil et dans la périphérie de cette membrane sur l'autre. Le mode d'inoculation était le suivant : Au moyen d'une aiguille stérilisée (en forme d'une lance), on faisait deux à trois piqûres superficielles dans la cornée; puis, en frottant, on y faisait pénétrer un petit amas de culture.

2° Vingt-cinq lapins ont reçu 0,5 cc. d'une faible émulsion de culture dans le sang (injection intraveineuse, veine de l'oreille).

Les premiers jours après l'infection de l'œil on voyait une hyperémie peu considérable de la conjonctive; plus tard cette hyperémie disparaissait complètement. Les contours des piqûres devenaient indistincts ; autour d'elles se formait un trouble circonscrit de la cornée ; puis cette affection cor-

néenne prenait l'évolution régressive et les piqûres apparaissaient plus distinctement. Finalement les traces de piqûres prenaient une forme arrondie, diminuaient et sous forme de petites taches restaient pendant deux mois à deux mois et demi.

La plupart des lapins inoculés dans les veines ne présentaient pas de symptômes visibles de maladie; ils augmentaient même de poids et restaient vivants pendant des mois. Un petit nombre d'entre eux ont péri en vingt à trente jours après l'inoculation. Quelques jours avant la mort ils refusaient la nourriture et maigrissaient. A l'autopsie on n'a pas constaté d'altérations notables sauf une tuméfaction d'ailleurs pas très considérable et pas constante de la rate. Nulle part on n'a trouvé de tubercules visibles à l'œil nu; dans le rein les tubercules microscopiques ne se décelaient pas.

Un jour après l'infection, les extrémités des *fibres cornéennes* lésées sont considérablement gonflées; l'épithélium commence à proliférer, mais les plaies restent encore ouvertes. Aux endroits de l'infection et dans les canalicules du suc voisins on voit les bacilles renfermés dans une masse très finement granuleuse. On trouve un assez grand nombre de leucocytes polynucléaires dans la plaie périphérique; on en voit moins dans la plaie centrale; ces éléments sont dispersés dans la région infectée et en nombre très considérable dans la conjonctive bulbaire, dont les vaisseaux sont dilatés. Des grains d'exsudat se voient dans la *chambre antérieure*.

Plus tard l'*épithélium cornéen* recouvre les plaies en proliférant; les éléments du tissu de granulation apparaissent. Le nombre de leucocytes polynucléaires augmente, tout en restant assez médiocre. Les cellules fixes au voisinage des endroits infectés se gonflent; leur protoplasma est trouble, faiblement granuleux, les noyaux ovalaires sont tuméfiés et on y trouve quelquefois des figures karyokinétiques. Dans la *chambre antérieure* la quantité de grains d'exsudat augmente; dans ses sinus se trouvent des leucocytes polynucléaires isolés. Les vaisseaux de l'*iris* sont dilatés, dans leur lumière on voit des globules rouges accumulés; l'endothélium est

gonflé. Les cellules fixes de cette membrane siégeant près du *stratum pigmentosum* présentent une petite tuméfaction et le tissu au même endroit est imbibé par une masse homogène.

Après 7 JOURS le tableau change. Au niveau des plaies de la cornée on trouve peu de leucocytes polynucléaires, mais on y voit beaucoup de leurs débris; ces éléments font défaut presque entièrement dans la *conjonctive bulbaire* où on trouve déjà des leucocytes mononucléaires en plus grand nombre qu'à l'ordinaire. Il n'y a de modifications notables ni dans cette membrane, ni dans l'*iris;* dans la *chambre antérieure* on voit encore quelques grains d'exsudat.

Les cellules fixes *cornéennes* présentent le même aspect qu'au stade précédent, seulement le rayon où se trouvent ces cellules aux endroits de l'infection a augmenté. Les éléments du tissu de granulation prennent l'aspect de cellules épithélioïdes; leurs noyaux sont gonflés, arrondis ou allongés et recourbés; il est difficile de juger des propriétés de leur protoplasma qui est littéralement rempli de bacilles.

Ces derniers présentent déjà deux jours après l'infection une prolifération considérable, surtout dans la plaie périphérique: au bout du quatrième jour leur nombre y est si grand, que l'étude des cellules qui les contiennent devient impossible. Au bout de sept jours ils sont aussi nombreux dans le centre de la cornée. Les bacilles sont englobés dans le protoplasma des cellules fixes gonflées et même dans les jeunes cellules de l'épithélium proliféré de la cornée. Beaucoup de petits amas de bacilles siègent à l'état libre dans les canalicules du suc et on voit souvent des bacilles isolés entre les fibres de cette membrane.

24 JOURS après l'infection le tableau reste *in statu quo;* seulement le nombre de bacilles augmente notablement et la région qu'ils occupent devient aussi un peu plus grande. A un grossissement moyen (Zeiss, C, ocul. 3) le rayon occupé par les bacilles à la périphérie de la *cornée* dépasse les dimensions du champ visuel dans la direction longitudinale de cette membrane et comprend à peu près 2/3 de largeur de la cornée à l'endroit de la lésion; ce rayon se rétrécit graduellement sur les côtés en forme de fuseau. Au

centre de la cornée la région occupée par les bacilles est un peu moins grande. Les bacilles colorés à la fuchsine se distinguent très nettement. Pour montrer quelle quantité de bacilles se trouve englobée dans les cellules, nous donnons ci-après le dessin de deux cellules fixes siégeant à la périphérie du foyer bacillaire central de la cornée. Il faut dire qu'en réalité le nombre de bacilles est plutôt encore plus grand que celui que nous avons représenté (fig. 1).

31 JOURS après l'infection on peut affirmer avec assurance que les modifications dans les endroits infectés de la *cornée* ont pris un caractère régressif. La réaction inflammatoire fait défaut; on ne voit plus de cellules épithélioïdes ni de débris de leucocytes polynucléaires; les foyers bacillaires principaux se sont rétractés. Les cellules fixes de la cornée ne présentent de tuméfaction que dans le voisinage immédiat des foyers bacillaires, surtout celles qui contiennent des bacilles. Dans les fibres cornéennes juxtaposées aux bacilles on ne voit pas de modifications.

Les dernières préparations de cette série datent de quarante jours. A l'endroit de la plaie centrale cornéenne on voit une quantité de bacilles à l'état absolument libre. Entre l'épithélium cornéen et l'amas bacillaire on voit du jeune tissu conjonctif. Au pourtour de ce foyer bacillaire on trouve des bacilles libres tantôt en forme de traînées plus ou moins grandes, tantôt en forme de petits amas. Les cellules fixes contenant les bacilles présentent encore une tuméfaction peu considérable. Le dessin (fig. 2), fait à un grossissement moyen, représente ces traînées bacillaires à la périphérie de la partie centrale de la cornée. Les bacilles se colorent toujours très bien par la fuchsine et nous n'avons pas observé parmi eux des exemplaires faiblement colorés.

L'examen microscopique des reins des lapins inoculés dans le sang a été entrepris à des intervalles de 1, 3, 6 et 24 heures et puis de 3 à 20 et 30 jours (chez les lapins morts par infection bacillaire) et donna des résultats négatifs. Même dans la rate on ne trouvait pas toujours des bacilles.

B. — DEUXIÈME SÉRIE D'EXPÉRIENCES

1° Neuf lapins ont été inoculés dans le centre de la cornée sur l'œil droit et dans la chambre antérieure sur l'œil gauche avec une nouvelle culture de la tuberculose aviaire. Cinq de ces lapins ont reçu la même culture directement dans les reins et quatre ont été inoculés dans les veines. Un lapin, le dixième, n'a reçu la culture que par la voie intra-veineuse. (Les yeux n'ont pas été inoculés[1].)

2° Deux lapins ont été inoculés dans la périphérie de la cornée sur l'œil droit et dans le corps vitré sur l'œil gauche.

Évolution clinique du processus tuberculeux. — Les premiers jours après l'infection, on observait une hyperémie très considérable de la conjonctive bulbaire et palpébrale, surtout sur les yeux inoculés dans le corps vitré. Au fond de la chambre antérieure on voyait une petite quantité de pus.

Plus tard, cette hyperémie et la suppuration ont disparu et les yeux ne présentaient pas de réaction inflammatoire. Au bout de la troisième semaine ont apparu au centre de la cornée de petites proéminences qui commençaient à s'exulcérer; 10 à 16 jours après se sont formés des ulcères assez grands avec des points blanchâtres sur les bords. La cornée s'est troublée presque dans toute l'étendue; à sa périphérie on a constaté dans un cas le développement de vaisseaux.

Sur les yeux dans la chambre antérieure desquels l'inoculation avait été faite, la cornée présentait dans quelques cas un trouble diffus; dans d'autres cas il se développait une kératite vasculaire circonscrite à l'endroit de la plaie par perforation; le reste de la cornée était transparent. Dans l'iris on n'apercevait pas de tubercules visibles 36 jours après l'infection.

Un lapin inoculé dans le corps vitré a été sacrifié au com-

1. Ce lapin avait appartenu à la première série d'expériences et inoculé dans la veine de l'oreille; mais comme deux mois après l'inoculation il ne présentait pas de symptômes visibles de maladie, nous l'avons placé dans cette série d'expériences en l'inoculant une seconde fois.

mencement du second jour après l'infection. Chez l'autre, après la disparition de l'hyperémie conjonctivale, l'œil restait libre de phénomènes inflammatoires pendant deux mois, mais le corps vitré se trouvait trouble à l'examen ophthalmoscopique et la rétine ne se distinguait pas. Dans la conjonctive bulbaire, à l'endroit de la perforation, on observait déjà au premier jour la formation d'une petite saillie, qui restait dans le même état pendant des semaines; puis, elle commençait à augmenter graduellement et à se continuer dans la direction de la cornée. Au commencement du troisième mois cette saillie avait atteint la grandeur d'un pois et franchi la limite de la cornée, dont la périphérie commence à se troubler autour d'elle; un peu plus tard apparurent les vaisseaux néoformés. Le reste de cette membrane gardait sa transparence; dans l'iris on n'apercevait pas de tubercules. Ce lapin ne présentait pas de symptômes morbides visibles; au contraire, son poids augmentait : il resta dans cet état jusqu'au soixante-et-onzième jour quand il a été sacrifié. A l'autopsie on n'a trouvé rien d'anormal dans les organes internes.

Des cinq lapins inoculés dans les veines trois ont péri dans des intervalles de temps variant entre 10 et 20 jours; d'abord ils ne présentaient pas de symptômes morbides, puis, quelques jours avant la mort, ils commençaient à maigrir. Le quatrième succomba au bout de 30 jours. Le cinquième (dont les yeux n'ont pas été inoculés) périt au bout du quatrième mois (c'est-à-dire au bout du sixième mois après la première inoculation). Ce dernier animal — une grande lapine — avait presque constamment l'air tout à fait bien portant; après la mise-bas, qui eut lieu quinze jours avant la mort, elle commença à maigrir rapidement. L'autopsie des trois premiers lapins n'a rien révélé, sauf une augmentation du volume de la rate contenant des bacilles. Chez le quatrième, la rate fut trouvée d'une grandeur frappante. Le cinquième présentait de la tuberculose généralisée pulmonaire et rénale. Toute la surface des poumons était parsemée par des tubercules; des parties de cet organe étaient totalement transformées en masses caséeuses. Il se trouvait un épanchement pleurétique assez abondant. La rate était de grandeur nor-

male et ne contenait pas de tubercules, de même que le foie. Les deux reins présentaient quelques foyers de tubercules ayant une forme pyramidale avec le sommet dirigé vers le milieu de l'organe; en outre il s'y trouvait quelques tubercules solitaires. Le péritoine était libre de tubercules.

EXAMEN MICROSCOPIQUE.

L'examen microscopique des yeux et des reins des lapins fait dans les premiers jours après l'infection n'a rien révélé qui différât considérablement de ce que nous avons observé dans le même intervalle de temps en étudiant le développement de la tuberculose humaine. Il faut noter seulement que dans les expériences avec les bacilles de la tuberculose aviaire la leucocytose polynucléaire était prononcée d'une façon beaucoup *plus intense;* de même, la quantité d'exsudat fibrineux dans la chambre antérieure et dans le corps vitré était dans le cas de la tuberculose aviaire considérablement supérieure à celle qui s'observait dans le cas de la tuberculose humaine.

Au centre de la *cornée* du lapin mort 30 jours après l'infection se voyait une grande accumulation de leucocytes polynucléaires et surtout de leurs débris; les cellules fixes, contenant souvent des bacilles, étaient gonflées; les cellules épithélioïdes ne se trouvaient pas. Le même tableau, mais avec une leucocytose polynucléaire plus prononcée, s'observait sur les yeux dans la cornée desquels s'étaient développés des ulcères avec de petits points sur leurs bords. Ces points ressemblaient à l'œil nu à des tubercules; à l'examen microscopique ils se sont montrés composés de leucocytes polynucléaires et de leurs débris. Dans un seul cas (36 jours) nous avons trouvé de trois à cinq jeunes cellules épithélioïdes avec des bacilles; ces cellules siégeaient au bord de l'ulcère central, presque sous l'épithélium cornéen.

Un mois après l'introduction de la culture dans la *chambre antérieure*, on a constaté dans l'iris la formation de tubercules qui ne se distinguaient qu'au microscope; chez un autre lapin les tubercules manquaient dans l'*iris* au trentre-troisième jour

après l'infection ; chez le troisième (36 jours) les tubercules microscopiques se trouvaient dans les couches moyennes de la partie postérieure de l'iris. Chez le premier les tubercules, siégeant dans les couches antérieures sous l'endothélium recouvrant l'iris et près du *stratum pigmentosum* de cette membrane se composaient de cellules épithélioïdes contenant des grains de pigment, fait qui prouve la provenance de ces cellules des cellules fixes pigmentées de l'iris. Dans les cellules où la quantité de grains de pigment est moins considérable, on peut distinguer les bacilles et le protoplasma finement granuleux. Quelques-uns des tubercules ont l'aspect assez singulier : une partie du tubercule consiste en cellules épithélioïdes dont les noyaux se colorent nettement par l'hématoxyline et dont le protoplasma est granuleux ; dans d'autres, les noyaux se distinguent à peine d'après leurs contours faiblement dessinés ; le protoplasma est clair, presque homogène. Autour des tubercules sont disposés des leucocytes mononucléaires en nombre restreint, quelquefois trois ou six.

La *rate* de ce lapin se distinguait par sa grandeur exceptionnelle (8 c. environ de longueur, 2 c. de diamètre) ; elle avait la forme d'une saucisse. L'examen microscopique a montré que les corpuscules de Malpighi étaient considérablement tuméfiés et contenaient du pigment hématogène ; dans la pulpe on voyait beaucoup de cellules épithélioïdes, de cellules lymphoïdes, de globules rouges, de pigment hématogène et de substance granuleuse ou homogène ; on y trouvait en plus des *cellules géantes*, dont le nombre était extrêmement grand ; quelquefois, dans un champ visuel à un grossissement moyen (Zeiss, C, ocul. 3), on pouvait en compter jusqu'à quatorze. La forme de ces éléments multinucléaires est très variée ; le plus souvent elle est ronde, mais on trouve aussi des cellules géantes d'une forme ovale, polyédrique ou irrégulièrement contournée, quelquefois avec des prolongements. Le protoplasma est quelquefois grossièrement granuleux et ne se distingue pas de la masse ambiante, dont il s'est probablement détaché à la suite de l'action des réactifs (fig. 3) ; dans d'autres cas le centre de la cellule est représenté par une masse granuleuse, tandis qu'à la périphérie, on voit un faisceau de

fibrine (fig. 4) ou une masse homogène en forme d'un cadre. On observait des cellules, dont une partie des noyaux siégeaient à la périphérie de cette masse homogène; l'autre partie dans la substance granuleuse du centre de la cellule; quelquefois presque tous les noyaux se trouvaient dans la masse homogène périphérique, tandis que les bacilles occupaient le milieu (fig. 5). Il est évident que cette masse homogène forme une partie essentielle de la cellule géante. Par endroits des fibrilles émergent de cette masse; il est difficile de décider si ces fibrilles sont des fibres gonflées de fibrine ou si elles appartiennent au tissu adénoïde (fig. 3, 4, *a*). On trouve quelquefois de minces fibrilles de provenance probablement fibrineuse dans le protoplasma de ces cellules (fig. 6).

Les noyaux se disposent dans les cellules géantes, tantôt à la périphérie en forme d'un anneau complètement fermé ou bien en demi-anneau; souvent ils sont dispersés ou agglomérés dans le protoplasma sans aucun ordre. Le nombre des noyaux renfermés dans une cellule varie entre 6 et 40; la quantité de bacilles englobés dans les cellules géantes est aussi très variable.

L'œil du lapin inoculé exclusivement dans le corps vitré et sacrifié au bout de 71 jours présente les altérations suivantes. Dans la *conjonctive bulbaire*, à l'endroit de l'injection, s'est formé un nodule; la partie périphérique de ce nodule consiste en une mince couche des fibres du tissu conjonctif, parmi lesquelles siègent des leucocytes mononucléaires et des cellules épithélioïdes isolées. Le reste du nodule se compose de cellules épithélioïdes et de leucocytes mononucléaires; le centre est occupé par une masse caséeuse, une partie de laquelle est pâle et presque homogène. Cette masse contenant beaucoup de bacilles se continue vers la membrane sclérotique et remplit la plaie par perforation en s'avançant légèrement dans le corps vitré. Parmi les cellules épithélioïdes du nodule, on voit des vaisseaux remplis tantôt d'une masse granuleuse fine et de globules rouges, tantôt de leucocytes mononucléaires. Par endroits, les amas de cellules sont en voie de désagrégation. En dehors du nodule les cellules épithélioïdes se continuent vers la cornée et occupent la partie périphérique

de cette membrane où les vaisseaux se sont déjà formés. Les cellules s'appliquent à la membrane sclérotique ou se séparent de cette dernière par le tendon du muscle droit supérieur.

La *chambre antérieure* est remplie de grains d'exsudat. Dans l'*iris* on ne voit les cellules épithélioïdes que près de l'insertion de cette membrane, le reste ne présente rien de particulier.

Le *corps vitré* s'est rétracté et s'est déplacé en avant en restant en même temps réuni avec la papille du nerf optique. Le corps vitré est pénétré par des fibrilles de fibrine. Derrière le cristallin se voit une traînée assez large composée de détritus abondant en leucocytes polynucléaires et en grains de chromatine; ces derniers sont dispersés dans toute l'étendue du corps vitré. Dans ce détritus, on voit des bacilles; autour du détritus se disposent quelques leucocytes mononucléaires dont le protoplasma est un peu gonflé. Entre le corps vitré rétracté et la rétine décollée se trouve une masse granuleuse. Dans la moitié postérieure de l'œil, sur la surface interne de la rétine, on voit entre les fibres de fibrine des amas de leucocytes polynucléaires, parmi lesquels s'en trouvent aussi de mononucléaires. La culture introduite dans le corps vitré a été retenue en partie derrière le cristallin, en partie elle a atteint la surface antérieure de la rétine dans la moitié inférieure de l'œil, où s'est formé un petit foyer caséeux, entouré par une grande quantité de leucocytes polynucléaires; ce foyer se continue dans la traînée de détritus dont nous venons de parler et se réunit en bas avec une portion de la rétine qui a subi la dégénérescence caséeuse. Dans ces deux endroits se trouvent les bacilles.

Le reste de la *rétine* de la moitié inférieure de l'œil se présente par endroits atrophié ou nécrotisé; près de la partie dégénérée toute l'épaisseur de cette membrane ne consiste qu'en de longues cellules fusiformes tuméfiées. L'épithélium de la portion ciliaire de la rétine de la même partie de l'œil a proliféré; on y voit des cellules épithélioïdes et des tubercules s'implantant dans le corps vitré. Dans la moitié supérieure de l'œil, les couches des grains de la rétine sont devenues friables et leurs éléments se colorent faiblement à

l'hématoxyline. La couche des bâtonnets est modifiée : à sa place on voit de grands grains de masse albuminoïde.

La papille du *nerf optique* est tuméfiée et s'avance dans le corps vitré en forme de champignon. Elle se compose de masse caséeuse contenant des bacilles et des foyers tout à fait clairs et homogènes; autour de cette masse on voit encore çà et là des cellules épithélioïdes, surtout dans la portion inférieure du nerf optique. Les faisceaux des fibres nerveuses ne se distinguent pas. Près de la masse caséeuse et autour des groupes de cellules épithélioïdes, on voit des leucocytes mononucléaires; près de la masse se trouvent aussi des leucocytes polynucléaires en nombre minime.

La membrane *choroïde* autour du nerf optique et dans la région de la rétine dégénérée consiste entièrement en cellules épithélioïdes qui s'avancent dans l'espace sous-rétinal. La plupart de ces cellules contiennent des grains et des bâtonnets de pigment. Là où les cellules épithélioïdes font défaut dans la membrane choroïde, ces dernières se trouvent quelquefois dans l'espace sous-rétinal et contiennent des bâtonnets de pigment; parmi ces cellules on observe des cellules géantes de type de Langhans, avec de 7 à 9 noyaux. Les cellules épithélioïdes proviennent évidemment de l'épithélium pigmenté de la rétine, parce qu'elles contiennent des bâtonnets de pigment et qu'à l'endroit correspondant la choroïde n'est pas atteinte par la tuberculose. Près des cellules épithélioïdes se trouvent toujours des leucocytes mononucléaires dont le protoplasma est souvent un peu gonflé.

L'*espace sous-rétinal* est rempli d'une masse albuminoïde finement granuleuse, qui est déplacée par endroits par des cellules épithélioïdes s'implantant sur la membrane choroïde; quelquefois elle remplit les intervalles entre ces cellules.

Dans le *rein* du lapin mort trente-six jours après l'injection directe dans cet organe, nous avons trouvé un grand foyer de tissu tuberculeux; ce foyer présentait plusieurs endroits ayant subi la transformation caséeuse. Les îlots dégénérés avaient une forme irrégulière, mais étaient en général plus ou moins nettement dessinés et quelque peu séparés du tissu

environnant[1]. L'aspect de ces îlots de dégénérescence différait un peu de celui des foyers caséeux que nous avons observés dans la tuberculose humaine, les masses paraissaient presque homogènes et se coloraient d'une façon encore plus intense. Les masses caséeuses contenaient — à leur périphérie surtout — beaucoup de grains de chromatine et abondaient en bacilles. Autour d'elles se trouvaient un grand nombre de cellules épithélioïdes, dont les plus rapprochées des îlots caséeux avaient le protoplasma presque homogène et ressemblant beaucoup au contenu de ces îlots. Les particularités concernant le réticulum, les canalicules, les cellules fixes, les leucocytes mononucléaires (les formes polynucléaires manquaient) ne différaient pas de celles que nous avons observées dans la tuberculose humaine.

Les reins des lapins morts un à cinq[2] mois après l'inoculation intra-veineusese caractérisaient par la particularité suivante. Au milieu des foyers tuberculeux on trouvait toujours des îlots ayant toute l'apparence de coupes transversales ou obliques des canalicules et qu'on devait reconnaître comme les restes de ces canalicules (fig. 7). Ces endroits accusaient la dégénérescence caséeuse la plus prononcée. Leur structure était absolument désorganisée; tout était transformé en une masse presque homogène, très fortement colorée par l'éosine et contenant des quantités immenses de bacilles. Ce qui était le plus singulier, c'est que ces coupes étaient toujours très nettement limitées, décollées même de leur entourage, c'est-à-dire séparées par une petite zone vide et ne se confondant jamais avec le tissu entourant. Ce tissu présentait à son tour des phénomènes de dégénérescence; quelquefois on pouvait distinguer autour des restes canaliculaires des couches concentriques formées par la même masse homogène; quelquefois cette masse entourait les coupes canaliculaires d'une façon plus diffuse. Encore plus loin vers la périphérie on voyait des cellules épithélioïdes

1. Ces particularités ont été aussi signalées par M. Pfander dans son étude sur la tuberculose aviaire. *Beitrag z. Histologie d. Hühnertuberkulose* (*Arbeit. aus d. Gebiete d. path. Anat. u. Bakteriologie, aus d. path. Inst. zu Tübingen.*, I, 1891. p. 309).

2. Voir ci-dessus le cinquième.

avec des bacilles et des leucocytes mononucléaires. On voyait aussi des formes de dégénérescence graduelle des canalicules; ainsi à la périphérie des foyers on trouvait des canalicules ayant encore gardé leur forme caractéristique, mais dont la plupart des cellules étaient refoulées vers la lumière, devenaient homogènes, se soudaient entre elles, les noyaux disparaissaient en subissant les phénomènes de chromatolyse; ces cellules épithéliales contenaient beaucoup de bacilles.

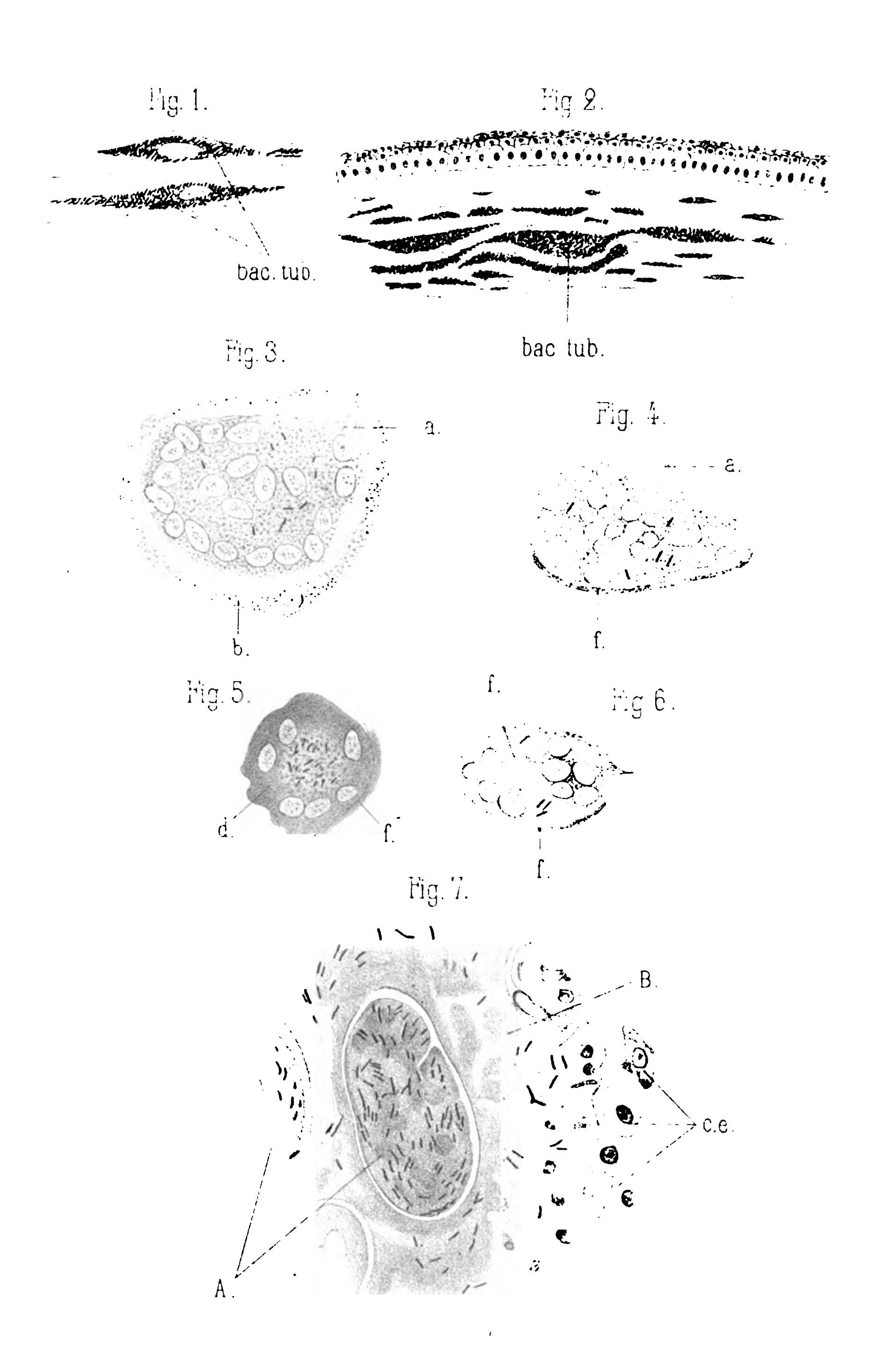
L'explication la plus vraisemblable de ces faits serait que les bacilles pénétrant dans le rein avec le courant du sang, sont amenés par ce courant dans les canalicules rénaux où ils sont retenus par l'épithélium. Englobés par les cellules épithéliales ils s'y multiplient et détruisent les cellules en faisant subir à ces dernières les phénomènes d'une dégénérescence spécifique. Ainsi les canalicules rénaux sont atteints les premiers; de là l'infection se propage sur le tissu environnant dont les cellules transformées en cellules épithélioïdes et englobant les bacilles se détruisent à leur tour. Les débris de canalicules dont nous avons parlé représentent les foyers d'infection les plus anciens, ou peut-être aussi les points les moins résistants à l'action nocive des bacilles. Il faut noter que ce sont presque exclusivement les canalicules contournés et non pas les glomérules qui subissent la transformation indiquée; les glomérules restent presque toujours intacts.

Nous n'avons pas observé dans les reins de cellules géantes.

Des faits que nous venons d'exposer on peut tirer les conclusions suivantes :

1° Dans certains cas (première série d'expériences) les bacilles de la tuberculose aviaire se multiplient très rapidement dans la cornée; puis ils restent dans cette membrane comme des corps étrangers indifférents, et ne provoquent pas d'irritation.

2° Les bacilles de la tuberculose aviaire (première et surtout deuxième série) introduits dans la circulation sanguine provoquent dans une partie des cas la mort des animaux au bout de



G. Masson, Éditeur.
Nicolet ...
Sté des Impies LEMERCIER Paris.

10 à 30 jours; les organes ne présentent pas d'altérations visibles à l'œil nu, sauf la tuméfaction de la rate. Dans les cas où le processus prend une évolution chronique, des tubercules se développent dans les organes internes, surtout dans les poumons, et dans l'œil.

3° La formation de cellules épithélioïdes se fait aux dépens des cellules fixes des tissus.

Des cellules géantes ont été trouvées dans deux cas, notamment dans la rate et dans l'espace sous-rétinal.

4° Les principales différences que nous avons observées dans le développement de la tuberculose humaine et aviaire chez le lapin étaient les suivantes : Dans la tuberculose aviaire *a*) la réaction initiale se manifestait d'une manière plus intense; — *b*) les tubercules se formaient plus tard; — *c*) on trouvait des cellules épithélioïdes à noyaux non colorés et à peine distincts; leur protoplasma était presque homogène; — *d*) conformément aux observations d'autres auteurs il y avait une différence très marquée dans le type de dégénérescence caséeuse.

Paris, 1er octobre 1892.

EXPLICATION DE LA PLANCHE III

Fig. 1.

Deux cellules fixes cornéennes chargées de bacilles. — Lapin, 24 jours. Zeiss, syst. homog., oc. 3.

Fig. 2.

Portion centrale de la cornée. Foyers bacillaires. Lapin, 40 jours. Zeiss, syst. C, oc. 3.

Fig. 3, 4, 5, 6.

Cellules géantes de la rate du lapin, 30 jours.

a. — (Voir le texte). — *b*. — Masse granuleuse autour de la cellule. — *c*. — Fibrine. — *d*. — Masse albuminoïde homogène contenant des noyaux. Zeiss, syst. homog. oc. 3.

Fig. 7.

Foyer de dégénérescence dans le tissu rénal.

A. — Coupes des canalicules altérés remplis de bacilles. — B. — Tissu environnant transformé, avec les bacilles et les grains de chromatine. — *c. e.* — Cellules épithélioïdes dont le protoplasma subit une transformatiou analogue. — Lapin, 5 mois. — Zeiss, syst. homog. apochrom. 2, o, oc. 4.

II

ÉTUDE SUR LES

DIFFÉRENTES FORMES DU PARASITE DE LA MALARIA

EN RAPPORT AVEC LES DIFFÉRENTES MANIFESTATIONS CLINIQUES DE LA MALADIE ET SUR LES MODIFICATIONS DES ÉLÉMENTS FIGURÉS DU SANG DANS CETTE MALADIE

Par MM. V. BABES et D. GHEORGHIU

(TRAVAIL DE L'INSTITUT DE PATHOLOGIE ET DE BACTÉRIOLOGIE DE BUCAREST)

PLANCHES IV ET V

Les fièvres paludéennes sont liées à la présence de certaines formations amœboïdes dans le sang et notamment dans les globules rouges. Dans chaque cas de maladie on trouve ces corpuscules, qui diffèrent beaucoup comme forme dans les différents cas examinés. De même on trouve dans le sang de différents animaux des formations plus ou moins semblables. Dans un groupe de maladies des bœufs et des moutons observées en Roumanie de même qu'en Amérique, avec des symptômes qui diffèrent de ceux de la malaria, l'un de nous a trouvé dans les globules rouges du sang des parasites, qui diffèrent essentiellement de ceux qu'on trouve dans la malaria, en se rapprochant des bactéries[1].

1. BABES, Comptes rendus de l'Acad. des sciences, nov. 1888, mai 1890 et août 1892.

On s'est habitué ensuite à regarder toutes les maladies dans lesquelles on trouve des parasites dans les globules rouges comme des formes de malaria, procédé peu justifié et qui pourra facilement donner lieu à des confusions.

De même qu'on n'a pas le droit de confondre toutes les maladies dans lesquelles on trouve des parasites dans un certain tissu ou dans certaines cellules, on n'a pas le droit de confondre les différents états dans lesquels on trouve des parasites dans les hématies.

Il me semble d'autant plus prudent de réserver le nom de malaria à la maladie humaine liée à la présence d'un certain parasite, qu'on ne réussit pas à transmettre cette maladie aux animaux, et de désigner par des noms distincts les parasites bien différents qu'on trouve chez les animaux, surtout en considérant que les animaux à parasites ne manifestent souvent aucun signe de maladie.

On pourra former un groupe de ces parasites animaux, en les distinguant pourtant d'un second groupe de parasites endoglobulaires découverts par l'un de nous dans l'hémoglobinurie du bœuf, dans la fièvre du Texas et dans le « cârceag » des moutons, et qui diffèrent absolument des parasites du premier groupe. Dans cette étude nous ne nous occuperons que des parasites de la malaria, c'est-à-dire de la maladie propre à l'homme.

Laveran (Acad. de méd., 23 nov. 1880) a le mérite d'avoir décrit le premier le parasite de la malaria. Par des recherches méthodiques sur un grand nombre de cas, cet auteur trouva dans le sang des formations protoplasmatiques pigmentées qu'il considère comme différentes formes du même parasite. Tandis que Laveran croit que le parasite est seulement accolé aux globules rouges, Richard a constaté son siège intraglobulaire. Sans entrer dans les premières recherches de Marchiafava et Celli, nous passons aux observations de Golgi (Acad. de méd. de Turin, nov. 1885), qui avait donné non seulement le cycle de développement du parasite, mais qui avait fait une distinction nette entre les différentes formes du parasite d'après la forme de la maladie. Dans un travail plus récent Marchiafava et Celli (Atti della Acad. med. di Roma,

an XVI, vol. v) ont décrit une forme particulière du parasite dans les fièvres estivo-automnales, et Marchiafava et Bignami ont trouvé des différences constantes entre les formes trouvées dans la fièvre quotidienne et tierce.

Laveran distingue quatre formes principales du parasite :

1° Les corps sphériques incolores, hyalins, doués de mouvements amœboïdes de 1-8μ ou même plus grands. Dans leur intérieur on trouve du pigment souvent en mouvement, et qui augmente avec l'accroissement du corpuscule. Ces formations sont tantôt libres, tantôt accolées aux hématies, qui leur servent de nourriture. — La question du noyau et du mode de développement de ces corps n'était pas résolue par cet auteur.

2° Les corps flagellés sont des corps semblables toujours libres, munis de filaments longs, ondulés, mobiles, terminés ordinairement par une petite nodosité. Leur nombre est variable de 1-4. Ils se détachent à un moment donné du parasite pour devenir libres.

3° Les corps semi-lunaires, amincis aux extrémités.

Leur substance est transparente, incolore, avec des granulations pigmentées vers le milieu. Ils n'ont pas de noyau et leur diamètre est de 2 à 8-9 μ.

Ils présentent un contour précis, qui se présente en ligne double dans les préparations desséchées et colorées. Du côté concave on voit souvent une ligne fine concave qui relie les extrémités. Souvent libres, ils sont parfois attachés aux globules rouges. Ces formations sont immobiles, jamais flagellées. On les trouve le plus souvent dans des formes cachectiques ou de récidive.

4° A côté de ces corps on trouve encore des éléments ovales, descendants des corps semi-lunaires et qui se transforment en corps sphériques.

5° Les corps en rosace, segmentés, sphériques, nagent librement dans le plasma sanguin. Le pigment se trouve au centre de la rosette, formée de plusieurs corpuscules ronds ou ovales.

D'après Laveran, le cycle de développement du parasite commence par les plus petits corpuscules attachés aux globules et ne renfermant pas encore de pigment.

Laveran ne trouve de rapport ni entre les différentes formes de la malaria et entre les différentes formes du parasite, ni entre les parasites trouvés dans les différentes périodes de la maladie.

Nous avons vu que les auteurs italiens au contraire admettent un tel rapport.

Ainsi Marchiafava et Bignami admettent quatre variétés de parasites et deux grands groupes de fièvres palustres:

1° Les fièvres légères d'été et de printemps avec : a) le type quarte, lié à l'évolution d'un parasite qui se développe en trois jours ; b) le type tierce avec l'évolution du parasite en deux jours. 2° les fièvres graves estivo-automnales avec deux subdivisions : *a*) quotidienne, *b*) tierce maligne ; 3° fièvres pernicieuses et subcontinues.

Les points principaux du remarquable travail de Golgi en ce qui concerne le rapport des parasites avec le type fébrile sont les suivants :

1° Chaque accès fébrile est en rapport intime avec le cycle de développement d'une génération de parasites ; 2° l'accès coïncide avec la maturité d'une génération des parasites.

3° L'intensité de l'accès est en rapport avec le nombre des parasites.

En examinant par exemple le développement du parasite de la quarte, on trouve, le matin du premier jour de l'apyrexie, dans les globules rouges, des formes pigmentées d'un volume égal à la cinquième ou sixième partie d'un globule rouge, granulées à la périphérie et peu mobiles. 6-10 heures avant le nouvel accès commence la reproduction du parasite, qui à cette époque remplit à peu près le globule rouge, avec du pigment distribué irrégulièrement dans son protoplasma.

Peu à peu le pigment se ramasse au centre, constituant des masses irrégulières ou étoilées, qui se confondent à la fin en une masse uniforme.

En même temps le protoplasma du parasite se divise dans une direction radiale, formant autour du centre pigmenté 8-10 corpuscules ronds ou piriformes sous forme d'une rosette.

Enfin les feuilles de la rosette s'éloignent, se dispersent, deviennent libres et disparaissent à peu près à l'époque du frisson et de la période fébrile; c'est maintenant qu'apparaissent les petites formations non pigmentées, intra-globulaires, qu'on rencontre encore dans les premières heures de l'apyrexie.

Le développement du parasite de la fièvre tierce ressemble à celui qui vient d'être décrit; seulement les petits corpuscules intraglobulaires ont des mouvements beaucoup plus énergiques. Peu à peu apparaissent dans ces formations des grains de pigment, tandis que le globule rouge reste peu altéré.

Le lendemain de l'accès, les parasites sont agrandis, en occupant 1/2-2/3 d'une hématie; ils sont granulés, pigmentés, à limites précises et à mouvements plus faibles. — En même temps, les globules rouges se décolorent à ce point, qu'au commencement du nouvel accès le parasite se segmente sous forme d'une rosette : cette segmentation coïncide avec le nouvel accès et se termine trois heures après sa terminaison.

Golgi distingue trois formes de segmentation dans cette forme de malaria : ou bien le parasite prend rapidement la forme d'une rosette, avec une masse pigmentée au centre, isolée comme par une membrane de la partie périphérique, qui se divise en 10-15 petits corpuscules périphériques, disposés comme les feuilles d'une marguerite; ou bien le pigment ne s'amasse pas au centre et la segmentation se passe d'une manière plus irrégulière; ou bien, dans le corpuscule devenu libre, le pigment se concentre à une partie périphérique du parasite, tandis que dans le reste se produit une vacuole dans laquelle naissent deux globules analogues aux segments. Golgi ne nie pas la possibilité d'un rôle quelconque de la masse pigmentaire dans le développement du parasite. D'après d'autres auteurs, le dernier mode de développement supposé par Golgi n'existerait pas et notamment d'après Antolisei (*Riforma medica* 1890, 26-27) ce procédé de vacuolisation serait un phénomène de mort du parasite. On voit en effet paraître au milieu du parasite extra-globulaire de petites sphérules homogènes entourées d'une vacuole. On peut

suivre sous le microscope le développement de cette sphérule, de même que d'autres qui remplacent peu à peu le protoplasma vivant du corpuscule. Les mêmes corpuscules deviennent ensuite flagellés.

De plus, cet auteur constate la différence de volume entre le parasite quart et tierce : ce dernier seulement dépasse le volume des globules rouges, arrivant souvent jusqu'à le doubler.

La sporulation des parasites se produirait dans les organes internes, tandis que les formations libres dans le sang n'y trouveraient pas des conditions favorables pour leur développement progressif; hypothèse qui se trouve confirmée par l'étude parallèle du sang du doigt et de la rate dans les différentes phases de la fièvre tierce. Cependant, il semble que le parasite de la fièvre quarte se développe uniquement dans le sang (Bignami).

D'autres formes de malaria, signalées par Marchiafava, Alli, Antolisei, Golgi, Canalis, et dominant surtout pendant l'automne, se distinguent par leur gravité, par leur longue durée jusqu'à 24 heures, par le manque d'une périodicité stricte, par des phénomènes cérébraux, par la fréquence des récidives et par l'anémie profonde qu'elles produisent. Elles guérissent spontanément et il y a des formes sans élévation de température ou même présentant une température au-dessous de la normale.

Dans cette forme de malaria on trouve ordinairement des parasites amœboïdes à côté des formes semi-lunaires. D'après Canalis (*Arch. per le Sc. med.*, *XIV*, 1890, 5) il faut distinguer un type rapide et un type lent de développement de ce parasite. Dans la première phase du type rapide on trouve pendant l'accès les petits parasites amœboïdes à l'intérieur des globules rouges contractés. Ils possèdent des mouvements lents sans changer de forme; souvent un globule renferme plusieurs parasites; plus souvent ceux-ci sont libres.

Plusieurs heures après l'accès, les parasites croissent et présentent des mouvements amœboïdes vifs. Dans la zone périphérique apparaît du pigment. La deuxième phase commence quelques heures avant le nouvel accès. On y trouve

rarement des formes caractéristiques; de sorte qu'il faut supposer que cette phase de développement se passe rapidement dans les organes internes. Le parasite se gonfle, perd ses mouvements; le pigment, dont la quantité est moindre que dans la tierce ou la quarte, forme un amas immobile au centre; la substance du globule rouge devient très pâle. A la périphérie du parasite apparaissent les lignes radiées préparant la segmentation en 6-10 corpuscules.

Dans le cycle lent ou des croissants nous trouvons les semi-lunes qui sont remplacées par des rosettes, si le type de la fièvre devient plus rapide; de même si par l'administration de la quinine le cycle rapide devient lent, et les croissants apparaissent en conséquence.

On distingue quatre phases de développement dans cette forme. La première correspond à la première phase du cycle rapide; dans la seconde le parasite, au lieu de se diviser en rosace, 'evient ovale et ensuite semi-lunaire. Dans une autre phase es semi-lunes deviennent ovales ou rondes; mais de telles formes naissent aussi directement des formes amœboïdes. D'après cet auteur, dans les corps ronds se développent des spores sous forme de granulations sphériques au milieu ou à la périphérie du corps. Enfin des corps flagellés, ronds, à contour unique, avec le pigment disposé en couronne, représentent des parasites âgés. Le développement des semi-lunes dure 3-4 jours; elles passent par la phase de corps ronds en un jour, après quoi elles peuvent sporuler ou disparaître.

Barbacci résume les différences entre le parasite tierce et quarte; nous mentionnerons quelques-unes que nous n'avons pas encore signalées. Ainsi dans la quarte le parasite aurait la tendance à se contracter, dans la tierce à se gonfler. Le protoplasma, de même que le pigment, est plus fin dans la tierce que dans la quarte. Les corpuscules de division sont plus nombreux dans la tierce que dans la quarte. Les différences entre la fièvre quotidienne et la tierce estivo-automnale se prononcent peu avant l'accès. Le parasite de la quotidienne possède toujours du gros pigment; celui de la tierce est plus volumineux, doué de mouvements plus lents. Sa nouvelle génération naît presque immédiatement après l'accès

quotidien. — Nous savons que les Italiens font une distinction entre la tierce bénigne printanière et la tierce estivo-automnale.

Les différences entre les parasites de ces deux formes sont essentiellement les suivantes.

Le parasite de la forme bénigne est plus volumineux, le pigment plus abondant et mobile, la segmentation plus irrégulière, avec des segments de division plus grands et avec un plus grand nombre de spores. Enfin le parasite bénin ne développe pas de croissants.

Nous ne trouvons pas dans la littérature de données précises sur les modifications du sang comme organe dans la malaria; et c'était surtout l'étude de l'hémoglobinurie du bœuf, dans laquelle l'un de nous avait trouvé des lésions remarquables du sang, confirmées par T. Smith pour la fièvre du Texas, qui nous ont engagés à étudier ces lésions dans la malaria.

De même qu'on trouve des lésions des tissus à la suite de l'invasion bactérienne dans toutes les maladies infectieuses, ces lésions ne font pas défaut non plus dans la malaria. Comme il nous semble probable, par analogie avec l'hémoglobinurie bactérienne (*Comptes rendus de l'Acad. des sciences*, 1888; *Annales de l'Institut de bactériologie de Bucharest*, 1888-89, et *Virchow's Archiv*), que les parasites font leur invasion dans les globules rouges surtout là où se produit la régénération des globules rouges, et que ces parasites entrent dans les hématies en voie de développement, on comprend que le développement des hématies doive être profondément troublé par ce parasite.

On avait bien décrit les lésions des hématies renfermant le parasite; mais il ne faut pas négliger les lésions des hématies libres et des leucocytes, qui présentent de l'intérêt non seulement par leur forme, mais aussi par leur valeur diagnostique et parce qu'elles nous indiquent jusqu'à un certain point l'altération des différentes parties de l'organisme engagées dans l'hématogénèse. Nous verrons que ces lésions portent sur les globules rouges, sur les différentes espèces de leucocytes et peut-être aussi sur les plaques de Bizzozero.

Nous donnons ici le résumé des observations sur un assez grand nombre de cas.

Dans la plupart de ces cas nous avons suivi le procédé de Laveran, en colorant les préparations desséchées et fixées par l'alcool éthéré avec le bleu de méthylène, ou bien en examinant dans un thermostat-microscope, réglé à la température du corps, les préparations fraîches. Dans d'autres cas nous avons employé aussi, avec moins de succès, toutes les méthodes indiquées par les divers auteurs pour colorer et conserver les préparations. Nous avons commencé nos recherches en automne 1891 et nous les avons suivies jusqu'en été 1892.

Pendant ce temps nous avons examiné 60 malades suspects, dont 55 atteints de paludisme. L'hématozoaire existait dans 43 de ces cas, il manquait dans 12 cas d'impaludisme chronique. Parmi les cas à résultats positifs il y avait 21 cas du type quotidien : 2 typho-palustres, 11 de fièvre tierce, 5 de fièvre quarte et 4 de paludisme chronique. La plupart des malades étaient de Bucarest et nous avons eu soin de choisir pour nos études surtout des enfants. Les formes du parasite trouvées dans ces cas étaient des corps sphériques, 38 fois ; de petits corpuscules, 28 fois ; des corpuscules à pigmentation abondante, 11 fois ; des corps en rosace, 10 fois, des semi-lunes, 7 fois, et des corps flagellés, 2 fois.

OBSERVATIONS

I. — FIÈVRES QUOTIDIENNES AUTOMNALES.

Observation I. — Al. L..., âgé de 32 ans, entre à l'hôpital Brancovano pour une fièvre quotidienne de première invasion et datant de 2 semaines.

Le 24 novembre, pendant l'accès, le sang renferme des leucocytes mono et polynucléaires, ces derniers beaucoup augmentés en nombre (1/100 environ). Les hématies sont de volume égal.

Des hématozoaires endo- et extra-globulaires de 2-4 μ avec du pigment assez fin, disséminé, peu abondant ; certains d'entre eux présentent une vacuole excentrique. A côté des petites formes on observe des formes en rosace libres, pigmentées au centre, divisées en 9-10 lobes. En maints endroits une masse bleuâtre, parsemée de pigment fin, s'est substituée aux hématies.

Le 30 novembre, après 7 jours de traitement, l'examen du sang était négatif.

Obs. II. — D. J. N..., âgé de 20 ans, entre à l'hôpital Brancovano le 25 novembre 1891 pour une fièvre quotidienne à récidive avec bronchite et hypertrophie de la rate. La fièvre a présenté le même type l'été dernièr.

Pendant l'accès le sang renferme des hématozoaires en grand nombre, bien colorés, en croissant ou bien ovales. Le pigment se trouve disposé au centre comme des figures de karyokinèse. Leucocytes nombreux : les polynucléaires en proportion de 1/200; les mononucléaires en proportion de 1/350. Les globules rouges souvent fusiformes et pointus ou irréguliers comme forme et volume.

Obs. III. — F. C..., âgé de 55 ans, entre à l'hôpital Filantropia le 13 septembre 1891 pour une fièvre typho-palustre.

Le 17 septembre on constate une augmentation dans le nombre des leucocytes du sang, la proportion des mono et des polynucléaires étant néanmoins conservée. Les globules rouges sont bien conservés. On y observe aussi des hématozoaires en croissant caractéristiques. Pas de corpuscules sphériques endo ou extraglobulaires ou d'autres stades du parasite.

Obs. IV. — C..., ingénieur, âgé de 35, est soigné chez lui par M. le docteur Teodoresco pour une fièvre typho-palustre.

On trouve dans le sang des hématozoaires en croissant libres dans le plasma ou bien endo-globulaires; les globules qui les contenaient, étaient modifiés, crénelés, allongés, se modelant sur la forme du parasite.

Il existe aussi des parasites sphériques : les uns plus gros avec du pigment fin occupant tout le globule, sauf une petite bande périphérique jaunâtre; les autres plus petits, non pigmentés, sont libres dans le plasma.

Les globules rouges sont égaux pour la plupart. Quelques-uns seulement sont plus volumineux qu'à l'ordinaire. Pas de leucocytose.

RÉSUMÉ

Nous devons distinguer au moins deux variétés parmi les fièvres quotidiennes, observées pendant l'automne : une forme grave, mais typique; et une forme grave particulière, typhopalustre.

Nous avons observé deux cas de fièvre quotidienne, dont l'une de première invasion.

Le résultat de l'examen du sang, pratiqué pendant l'accès, a été dans les deux cas une légère multiplication des leucocytes polynucléaires et dans un seul cas des mononucléaires aussi. Globules rouges ou à peu près égaux, ou irréguliers, parfois fusiformes. Les parasites se présentent sous différentes formes : 1) des formes en croissant nombreuses, qui dans l'un des cas étaient libres dans le plasma; parfois en voie de développement ayant une forme ovale; 2) des formes en rosace libres, segmentées en 9-10 lobes; 3) de petits corpuscules endoglobulaires avec une vacuole excentrique et du pigment disséminé ou bien libres dans le sang.

La seconde variété de fièvres quotidiennes à forme typhoïde en partie apyrétiques, a donné plusieurs cas au commencement de l'automne dernier; nous n'avons étudié de près que deux, dont l'un de première invasion.

L'examen du sang nous a montré une légère multiplication des leucocytes dans le cas à récidive avec des hématies non modifiées. Les parasites s'y présentent encore sous différentes formes : corps en croissant libres dans un seul cas; corps sphériques endoglobulaires de même que petits corpuscules libres dans le second cas. Dans ce même cas nous avons trouvé des parasites en croissant endoglobulaires, les globules qui les contenaient étant modifiés, crénelés, allongés.

II. — FIÈVRES QUOTIDIENNES HIVERNALES.

OBS. V. — J. S..., âgé de 18 ans, entre à l'hôpital Brancovano le 12 décembre 1891 pour une fièvre quotidienne à récidive avec hypertrophie de la rate.

Le 13 décembre, pendant l'accès, le sang contenait des hématozoaires sphériques de 0,5 µ avec du pigment fin, disséminé à la périphérie ou bien ramassé au centre, endoglobulaires.

Les leucocytes sont augmentés en nombre : les polynucléaires en proportion de 1/250, les mononucléaires en proportion de 1/380. Les hématies contenant des parasites sont hypertrophiées, les autres sont de volume presque égal. Après quelques jours de traitement quinique les parasites ne se retrouvent plus dans le sang.

OBS. VI. — M. C. S..., âgée de 5 ans, est reçue à l'hôpital des enfants pour une fièvre quotidienne à récidive avec hypertrophie considérable de la rate.

Le 5 décembre, pendant l'accès, le sang renferme des parasites sphériques endoglobulaires. Les uns de 0,8 μ environ occupent tout le globule rouge et renferment du pigment fin disséminé; d'autres sont plus petits de 0,04 μ endoglobulaires, pauvres en pigment. Les leucocytes sont multipliés en proportion de 1/150 pour les polynucléaires et de 1/120 pour les mononucléaires; les polynucléaires sont tantôt volumineux et à petits noyaux, colorés d'une manière intense; tantôt ils possèdent des noyaux beaucoup plus volumineux. Les globules rouges diffèrent de volume : 5-9 μ.

Le 10 décembre le sang ne contenait plus de parasites.

Obs. VII. — E. D..., âgée de 9 ans, est reçue à l'hôpital des enfants le 12 décembre 1891 pour une fièvre quotidienne à récidive avec hypertrophie considérable de la rate.

Le 14 décembre, pendant l'accès, le sang renfermait de rares formes en croissant et peu pigmentées au centre. Les leucocytes sont augmentés de nombre: les polynucléaires dans la proportion de 1/280, les mononucléaires de 1/350.

Les hématies ont pour la plupart un volume égal. Au bout de trois jours de traitement on ne trouvait plus de parasites dans le sang.

Obs. VIII. — N. P..., âgé de 31 ans, est reçu à l'hôpital Brancovano le 2 décembre 1891 pour une fièvre quotidienne qui date depuis 2 semaines avec hypertrophie de la rate.

Pendant l'accès le sang contient des formes en croissant assez volumineuses et à noyaux latéraux. On y voit aussi de nombreux leucocytes, qui peuvent être classés en quatre catégories: 1) des cellules polynucléaires; 2) des lymphocytes plus volumineux, riches en protoplasma; 3) des cellules pigmentées d'un volume double, à noyaux ovales; 4) des cellules ovales du volume des leucocytes polynucléaires, à noyaux bien colorés, à protoplasma aux bords irréguliers. Les cellules polynucléaires sont les plus nombreuses, puis viennent par ordre de fréquence les mononucléaires volumineux et enfin les cellules à noyaux ovales ou piriformes sont les plus rares. La forme des hématies est normale; mais les unes sont plus petites (0,55) les autres plus volumineuses (0,9) qu'à l'ordinaire.

Le 7 décembre, après le traitement quinique, les parasites existaient encore dans le sang, mais ils sont beaucoup moins nombreux.

Obs. IX. — Al. S..., âgé de 12 ans, entre à l'hôpital des enfants le 15 décembre 1891 pour une fièvre quotidienne à récidive avec hypertrophie de la rate. Autrefois il a souffert de la fièvre tierce.

Au commencement de l'accès le sang renfermait des parasites sphériques endoglobulaires, dont la plupart volumineux (0,8 environ) occupent le globule en entier; il n'y a que quelques-uns plus petits qui

n'en occupent que les 2/3. La plupart ont du pigment disséminé, quelques-uns sont pigmentés seulement au centre; tandis que la périphérie présente un commencement de segmentation. Un certain nombre de parasites se trouvent à l'état de liberté. Pas de leucocytose. Globules rouges non modifiés.

Le 20 décembre, après le traitement quinique le sang ne contient plus de parasites.

Obs. X. — N. P..., âgé de 5 ans, entre à l'hôpital des enfants le 28 décembre 1891, pour une fièvre quotidienne à récidive avec hypertrophie considérable de la rate. Il y a deux ans que la fièvre se répète avec le même type. Le sang renferme des hématozoaires sphériques endoglobulaires avec le pigment disséminé dans tout le globule.

On voit en outre des formes en rosace pigmentées au centre et divisées à la périphérie en 9-10 lobes. Les globules rouges sont inégaux (0,5-0,9); quelques-uns n'ont que le quart d'un globule normal. Les leucocytes, surtout les polynucléaires, sont multipliés.

Le 30 décembre, après le traitement, le sang ne contient plus que des parasites sphériques très épars.

Obs. XI. — Al. N..., âgée de 12 ans, est reçue à l'hôpital des enfants le 13 janvier 1892, pour une fièvre quotidienne à récidive avec hypertrophie considérable de la rate et taches de purpura.

Pendant l'accès le sang renfermait des parasites endoglobulaires, à vacuole excentrique, si bien qu'ils affectent la forme d'un croissant, dont les extrémités seraient réunies par une substance peu colorée, tandis que le pigment se serait ramassé au milieu du croissant.

Il existe en outre des formes endoglobulaires, dont le pigment a l'aspect de filaments ou de bâtonnets. On voit encore des corpuscules, occupant le quart de certains globules, teints en bleu, à bords irréguliers, peu pigmentés, formant par places des masses confluentes irrégulières.

Les globules rouges sont inégaux, les uns plus volumineux, 10 μ, sont teints en bleu pâle. Pas de leucocytose.

Le 6 février, après le traitement quinique, on ne trouvait plus de parasites dans le sang.

Obs. XII. — C. N..., âgé de 39 ans, entre à l'hôpital Brancovano le 16 janvier, pour une fièvre quotidienne à récidive avec hypertrophie considérable de la rate.

L'examen microscopique du sang pratiqué quelques heures avant l'accès nous a montré des hématozoaires libres dans le plasma, un peu plus volumineux que les globules rouges (0,9), avec du pigment fin disséminé. Les globules rouges sont de volume inégal : les uns plus petits qu'à l'ordinaire (5-4 μ) et d'autres plus volumineux (11 μ) et teints un

peu en bleu. Les leucocytes polynucléaires ainsi que les mononucléaires sont multipliés. Diminution du nombre des hématies.

Le 21 janvier, après le traitement quinique, le sang ne contient plus de parasites.

Obs. XIII. — F. G..., âgé de 5 ans, entre à l'hôpital des enfants le 31 janvier, pour une fièvre quotidienne à récidive avec néphrite, bronchite, taches de purpura, d'où s'ensuivit la mort.

Il existe dans le sang, examiné pendant l'accès, différentes formes du parasite : formes libres en rosace, pigmentées au centre et divisées à la périphérie en 9 lobes; des formes sphériques endoglobulaires à vacuole excentrique. Les globules qui les contiennent sont contractés (6 μ). Les leucocytes sont multipliés : les uns plus petits à noyaux multiples, les autres plus volumineux, à noyau unique. On voit par places des noyaux libres, gonflés, réticulés. Les globules rouges sont normaux pour la plupart. Le malade succombe le 12 février et à l'autopsie on trouve des lésions multiples de néphrite, bronchite, paludisme et de petits tubercules dans les ganglions hypertrophiés du médiastin.

Obs. XIV. — N. D..., âgé de 12 ans, entre à l'hôpital des enfants le 31 janvier 1892, pour une fièvre à récidive avec hypertrophie de la rate et taches de purpura.

On a trouvé dans le sang pendant l'apyrexie des parasites sphériques endoglobulaires à pigment fin disséminé, occupant tout le globule, ou bien ils n'en occupent que les 2/3 ou la moitié. Les leucocytes polynucléaires sont plus nombreux, dans la proportion de 1/250, tandis que pour les mononucléaires la proportion n'est que de 1/400. Globules rouges égaux pour la plupart, il n'y en a que quelques-uns qui sont moins volumineux qu'à l'ordinaire (5-6 μ).

Le 5 février, après le traitement, le sang ne renferme plus de parasites.

Obs. XV. — S. M..., âgée de 13 ans, est reçue à l'hôpital des enfants le 10 février 1892 pour une fièvre quotidienne à récidive avec hypertrophie considérable de la rate et anémie avancée.

La fièvre a présenté toujours le type quotidien. On trouve dans le sang, pendant l'accès, différentes formes du parasite : 1) des formes sphériques endoglobulaires à pigment assez gros, disséminé, occupant tout le globule; 2) des formes ovales libres dans le plasma, avec le pigment disséminé; 3) des formes en rosace à pigment compact, central, et à protoplasma segmenté en 8-9 lobes, dont la plupart sont libres. Les globules rouges en majorité normaux; quelques-uns seulement ont un volume presque double (12 μ) et sont faiblement colorés en bleu clair; d'autres enfin atteignent à peine la moitié du volume d'un glo-

bule normal. Diminution absolue du nombre des hématies (3 mm. 1/2 environ).

Les leucocytes, surtout les polynucléaires, sont multipliés et dégénérés pour la plupart; les mononucléaires sont épars.

Le 16 février, après le traitement, on ne retrouve plus l'hématozoaire dans le sang.

Obs. XVI. — L. M..., âgée de 16 ans, souffre de la fièvre quotidienne à récidive avec hypertrophie de la rate.

Les parasites sphériques sont très fréquents dans le sang; les uns sont plus volumineux, divisés par des lignes transversales en deux ou trois divisions et occupent presque la totalité du globule; les autres sont plus petits, à pigment fin disséminé et n'intéressent que la moitié de l'hématie. Leucocytes polynucléaires beaucoup plus fréquents que les mononucléaires. Globules rouges égaux pour la plupart.

Obs. XVII. — E. B..., âgée de 5 ans, souffre de la fièvre quotidienne à récidive avec hypertrophie de la rate.

Pendant le stade de frisson le sang contenait un grand nombre d'hématozoaires endoglobulaires. Les uns de 2,5 μ ont l'aspect de petites vacuoles (spores), entourées d'un peu de protoplasma coloré en bleu, avec un assez gros grain de pigment à la périphérie; les autres se présentent sous forme de croissants, à convexité crénelée, situés à la périphérie du globule et colorés en jaune bleuâtre. A côté des petites formes il existe des formes en rosace avec le pigment concentré au milieu et en voie de division en 9 lobes. Les globules rouges, qui contiennent les parasites, sont crénelés ou intacts. Les leucocytes, surtout les polynucléaires, sont multipliés et possèdent des noyaux modifiés, réticulés ou fragmentés.

Certaines hématies dépassent le volume habituel (10 μ environ) et sont un peu colorés en bleu clair.

Pendant le stade de chaleur il existe aussi de nombreux parasites, qui paraissent plus volumineux que dans le stade précédent; ainsi, la substance colorée est plus étendue, affectant une forme amœboïde, à bords parfois précis, avec des vacuoles plus grandes. Il existe en outre des formes en rosace, dont une avec une forme toute particulière. Les globules rouges sont égaux pour la plupart, ceux qui contiennent les parasites sont crénelés.

Obs. XVIII. — M. J..., âgé de 2 ans, souffre depuis 2 mois de la fièvre quotidienne avec hypertrophie de la rate.

Pendant l'accès le sang contient de nombreux hématozoaires endoglobulaires, pigmentés et occupant tout le globule, ou bien extra-globulaires, beaucoup moins volumineux et pauvres en pigment. Il existe encore des formes en rosace, divisées en 9 lobes. Pas de leucocytose.

Globules rouges de volume différent; ceux qui contiennent les parasites sont plus volumineux qu'à l'ordinaire, mais même les globules indemnes de parasites présentent un volume, qui varie de 5 à 10 μ.

Obs. XIX. — G. M..., âgé de 14 ans, entre à l'hôpital des enfants le 23 février, pour une fièvre quotidienne à récidive avec hypertrophie de la rate et taches de purpura.

Pendant l'accès le sang contient des hématozoaires sphériques endoglobulaires, dont les uns occupent la totalité du globule, tandis que d'autres n'en intéressent que les deux tiers. Il existe aussi des parasites, qui n'acquièrent que le volume d'un quart ou du cinquième du globule rouge. Le pigment est fin et diffus. Pas de leucocytose; les leucocytes polynucléaires sont plus nombreux que les mononucléaires. Les hématies sont pour la plupart égales, les unes, plus volumineuses, sont teintes en bleu pâle. Diminution faible du nombre des hématies.

Le 27 février le sang contenait encore des parasites; mais moins nombreux.

RÉSUMÉ

Nous avons eu en observation 15 cas de fièvres quotidiennes hivernales, sur lesquels dans cinq il s'agissait d'enfants en bas âge, dans 7 cas d'enfants plus âgés et dans 3 cas d'adultes.

Seulement deux de ces cas étaient de première invasion; tous les autres présentaient des récidives. Nos recherches ont été faites pendant l'accès, plus rarement pendant l'apyrexie.

Dans la plupart des cas les leucocytes polynucléaires sont un peu multipliés et dans quelques cas seulement nous avons observé aussi la multiplication des leucocytes mononucléaires. La modification des hématies est plus prononcée; elle consiste en une inégalité de volume aussi bien chez les enfants que chez les adultes. La majorité des globules rouges ont un diamètre de 0,0074-0,008; mais il en existe un grand nombre de volume très différent, et d'autres plus nombreux de 0,009 mm. Ces derniers d'un jaune pâle se colorent en partie un peu par le bleu de méthyène; tandis que les autres ne se colorent pas. Nous proposons pour ces formations volumineuses la dénomination d'*hématies chromatiques*.

La présence de l'hématozoaire a été constatée chez tous nos malades pendant l'accès; il existait en moins grand nombre aussi pendant l'apyrexie.

Dans la plupart des cas nous avons trouvé des formes sphériques endoglobulaires à pigment délié et diffus, tantôt fin, tantôt gros; une seule fois nous avons constaté la disposition du pigment sous forme de bâtonnets.

Les formes endoglobulaires sont les plus fréquentes; les unes, plus volumineuses, occupent la totalité du globule, les autres, plus petites, n'en intéressent que le cinquième.

Les hématies qui contiennent les parasites sont pour la plupart hypertrophiées et crénelées.

Dans cinq cas, chez des enfants, et seulement pendant l'accès, nous avons trouvé des formes en rosace ordinairement à 8-9 lobes, disposés autour d'une masse centrale de pigment.

Dans deux cas nous avons observé des croissants libres, dont les uns portaient des vacuoles latérales.

Les vacuoles ou les noyaux des parasites ont été observées, mais plus rarement, aussi dans les formes sphériques. Dans trois cas ont été observées des formes sphériques à pigment compact et en voie de segmentation.

On a pu constater la disparition du parasite du sang à la suite de l'administration de la quinine.

Dans un cas nous sommes arrivés à suivre le développement du parasite pendant les stades de frisson et de chaleur. Ainsi, le parasite se présente tout d'abord comme un petit corpuscule de 0,0012, situé au centre du globule, comme une vacuole incolore, entourée de traces de protoplasma coloré en bleu, avec un ou plusieurs grains de pigment à la périphérie. Ce corpuscule grandit, affecte une forme amœboïde, à bords quelquefois précis; en même temps les vacuoles grossissent elles aussi. On voit quelquefois 3-4 corpuscules à l'intérieur d'un globule, liés par des filaments. A côté des petites formes, qui présentent une ébauche de segmentation, on trouve aussi des formes de divisions dont l'une affecte une forme toute particulière, avec des feuilles beaucoup plus longues (fig. 39).

III. — FIÈVRES QUOTIDIENNES PRINTANIÈRES

Obs. XX. — P. C..., âgé de 12 ans, entre à l'hôpital des enfants le 12 mars 1892, pour une fièvre à récidive avec hypertrophie de la rate.

Pendant l'accès le sang contient des hématozoaires sphériques endoglobulaires occupant la totalité du globule rouge, qui acquiert un volume double qu'à l'ordinaire. Le parasite contient du pigment fin et disséminé dans les uns, ramassé à la périphérie dans les autres; certains parasites ont envahi tout le globule, si bien qu'ils paraissent être libres et à bords irréguliers. La majorité des globules rouges ont un volume normal, quelques-uns sont plus petits (5 μ) tandis que d'autres plus volumineux sont teints en bleu. Pas de leucocytose. Les leucocytes polynucléaires sont plus nombreux que les mononucléaires.

Obs. XXI. — A. V..., âgé de 1 an et demi, entre à l'hôpital des enfants, le 20 mars 1892, pour une fièvre quotidienne à récidive, hypertrophie de la rate, et broncho-pneumonie, d'où s'ensuivit la mort.

Dans le sang, examiné à l'état frais, nous avons vu des hématozoaires sphériques extra-globulaires, transparents, avec du pigment fin, mobile dans les uns, immobile dans les autres. Un des parasites présente deux longs filaments transparents, mobiles, qui se détachent au bout de deux heures et flottent librement dans le sang sans plus présenter des mouvements. Il existe des leucocytes mono et polynucléaires nombreux, beaucoup en sont dégénérés. La plupart des globules rouges sont normaux, quelques-uns seulement sont plus volumineux et teints en bleu clair. Le malade succombe le 25 mars. L'examen microscopique nous a démontré la pigmentation de tous les organes. On y a pu toutefois découvrir le parasite.

Obs. XXII. — E. N..., âgé de 12 ans, est reçu à l'hôpital des enfants le 16 mars 1892, pour une fièvre quotidienne à récidive. L'année dernière il avait encore souffert de la fièvre quotidienne. Il présentait une grosse rate.

Onze heures avant l'accès, le sang contient des parasites sphériques et ovales à pigment diffus ou ramassé au centre ou bien à la périphérie. La plupart sont endoglobulaires et occupent presque tout le globule rouge. Pas de leucocytose. Bien des leucocytes se trouvent dans un état fibrinogène, leur protoplasma est disparu et le noyau devenu pâle est réticulé. On distingue plusieurs plaques sanguines et du pigment libre.

Pendant l'accès, les mêmes parasites endoglobulaires présentent un volume très différent; ainsi les uns occupent le globule presque en entier, ce sont les plus nombreux; viennent ensuite d'autres, qui n'en occupent que la moitié et enfin les moins nombreux, qui n'intéressent que le quart du globule rouge. Les globules, qui contiennent des parasites complètement développés, sont crénelés.

Le 24 mars, après 12 jours de traitement, le sang ne renferme plus de parasites.

Obs. XXIII. — M.-G. N..., âgée de 8 ans, est reçue à l'hôpital des enfants le 20 mars pour une fièvre paludéenne, qui a récidivé plusieurs fois avec le même type (quotidien). Rate hypertrophiée.

Pendant l'accès nous avons vu dans le sang des hématozoaires sphériques endoglobulaires, qui occupent tout le globule, ce sont les plus nombreux, il y en a d'autres qui n'en occupent que la moitié. Nombre de parasites n'intéressent que le cinquième du globule rouge et possèdent du pigment disséminé. Pas de leucocytose. Les globules qui contiennent des parasites sont hypertrophiés sans être modifiés d'une autre manière pour la plupart; mais il y en a aussi de volume différent.

Le 27 mars, après 7 jours de traitement les parasites ne se retrouvent plus dans le sang.

RÉSUMÉ

Le type quotidien, tel qu'il se présente au printemps, a été observé dans quatre cas.

Dans l'un de ces cas il s'agissait d'une enfant, âgée d'un an et demi, qui a encore souffert de la fièvre l'été dernier et qui, entrée à l'hôpital pour une broncho-pulmonie, succombe au bout de 5 jours. On a trouvé dans le sang des parasites sphériques endo et extra-globulaires parfois munis de flagella mobiles. On a encore observé la multiplication des leucocytes ainsi que l'état chromatique des hématies.

Dans les trois autres cas, il existe des formes sphériques, endo-globulaires à pigment fin disséminé. Mais dans deux de ces cas on a pu voir, outre les formes sphériques, des formes en voie de segmentation. Les globules rouges, contenant des parasites, sont hypertrophiés.

IV. — FIÈVRES TIERCES AUTOMNALES

Obs. XXIV. — A. H..., âgé de 19 ans, est reçu à l'hôpital Brancovano le 13 novembre 1891, pour une fièvre tierce à récidive avec hypertrophie de la rate.

Pendant l'accès (chaleur), le sang contient des parasites endoglobulaires sphériques à pigment fin disséminé occupant tout le globule rouge; tandis que d'autres, moins nombreux, plus pauvres en pigment, n'en occupent que le quart ou le cinquième. Les globules rouges, contenant des parasites, sont plus pâles et plus volumineux qu'à l'ordinaire.

Les globules blancs ne paraissent pas être multipliés, les mononu-

cléaires surpassent à peine le volume des globules rouges, tandis que les polynucléaires sont plus volumineux et plus nombreux que les premiers.

Obs. XXV. — G. F..., âgé de 23 ans, entre à l'hôpital Brancovano le 13 novembre 1891, pour une fièvre tierce avec hypertrophie de la rate.

On trouve, dans le sang, une heure avant l'accès, des formes en croissant, à extrémités effilées, il existe aussi des formes ovales moins nombreuses. Les deux formes sont pigmentées au centre. Peu de leucocytes mono- et polynucléaires. Les globules rouges sont de volume presque égal.

RÉSUMÉ

Nous avons eu en observation deux cas de fièvre tierce chez des adultes. L'un des cas était de première invasion, l'autre à récidive.

Les leucocytes n'étaient pas multipliés, bien que la maladie datât de 20 jours, de même les hématies sont normales.

Les parasites affectent des formes différentes : dans un cas il y avait des formes en croissant à extrémités effilées; dans l'autre des formes sphériques endoglobulaires à pigment fin et occupant le globule en entier. D'autres fois les parasites sont moins volumineux, moins riches en pigment et n'intéressent que le cinquième ou le quart d'une hématie.

V. — FIÈVRES TIERCES HIVERNALES

Obs. XXVI. — G. J..., âgé de 12 ans, est reçu à l'hôpital des enfants le 12 décembre 1891, pour une fièvre à récidive avec hypertrophie considérable de la rate.

L'été dernier il a souffert de fièvre à type quotidien.

On trouve dans le sang des hématozoaires sphériques endoglobulaires occupant la totalité ou bien la moitié seulement du globule rouge. Ils possèdent du pigment fin et disséminé.

Leucocytose prononcée : les leucocytes polynucléaires sont multipliés dans la proportion de 1/170 et les mononucléaires de 1/320, les premiers sont plus volumineux et possèdent des noyaux gonflés et pâles. Les hématies ont des volumes variables, les uns sont plus volumineux (9-10 μ), et teints en bleu clair.

Le 20 décembre, au bout de 8 jours de traitement on ne retrouve plus de parasites dans le sang.

Obs. XXVII. — D. J..., âgé de 4 ans, entre à l'hôpital des enfants le 24 février 1892, pour une fièvre tierce à récidive avec hypertrophie de la rate et taches de purpura. L'été dernier il a encore souffert de la fièvre au même type.

Une heure avant l'accès, le sang contenait différentes formes de parasites : 1° des corps sphériques endoglobulaires occupant plus que la moitié du globule. Ils possèdent du pigment fin et deux petites vacuoles (noyaux) excentriques non pigmentées. Les globules contenant ces parasites sont modifiés, crénelés; 2° des corps en croissant pigmentés, au centre et libres dans le plasma; 3° des formes ovales libres, pigmentées au centre sous forme d'une karyokinèse à 5 filaments. Leucocytose prononcée; les leucocytes polynucléaires sont beaucoup plus nombreux et plus volumineux que les mononucléaires, on voit par places une cellule volumineuse unicellulaire.

Les globules rouges sont inégaux : les uns fusiformes, d'autres moins volumineux qu'à l'ordinaire, et enfin d'autres plus volumineux et un peu colorés en bleu.

L'examen pratiqué le 26 février, pendant l'accès, nous a fait voir deux formes de parasites : 1° des formes sphériques endo- et extra-globulaires avec du pigment fin disséminé. Les endoglobulaires sont moins volumineux (2-4 μ), ils possèdent du pigment fin et une vacuole excentrique; les hématies qui les contiennent sont crénelées. Les corps sphériques libres sont plus volumineux et possèdent eux aussi du pigment fin et disséminé; 2° des corps en croissant pigmentés au centre et libres dans le plasma. Il existe en outre de petites formes sphériques, qui ressemblent aux plaques de Bizzozero et qui contiennent quelques grains de pigment.

Les leucocytes sont multipliés, les hématies de volume différent. Après le traitement spécifique, le 29 février, le sang contenait encore des corps en croissant, qu'on y retrouve même le 2 mars, jour où le malade a quitté l'hôpital.

Obs. XXVIII. — N. J. F..., âgé de 14 ans, entre à l'hôpital Brancovano, le 9 décembre 1891, pour une fièvre tierce de première invasion avec hypertrophie de la rate.

Pendant l'accès, le sang contenait des hématozoaires, dont les uns en rosace à 9-12 lobes et pigmentées au centre, tandis que d'autres sphériques, endoglobulaires sont prêts à abandonner le globule (?). — Il existe encore de petits corpuscules non pigmentés, inclus à l'intérieur des hématies ou bien libres dans le plasma. Pas de leucocytose, globules rouges égaux.

Le 15 décembre, après 6 jours de traitement les parasites ne se retrouvaient plus dans le sang.

RÉSUMÉ

Les cas de fièvre paludéenne à type tiers sont chez nous de beaucoup moins fréquents en hiver qu'au printemps; tandis que, ainsi que nous venons de le voir, les fièvres quotidiennes s'observent souvent en hiver. Nous n'avons eu à enregistrer dans ce groupe que trois cas, dont l'un de première invasion, tandis que les deux autres malades avaient encore souffert de la fièvre paludéenne l'été et l'automne derniers. Il est à remarquer que, tandis qu'on observe à peine une multiplication appréciable des leucocytes et pas d'inégalité de volume des hématies dans les fièvres de première invasion, les fièvres à récidive présentent, au contraire, une leucocytose prononcée même dans ces formes à type tierces d'hiver. Ce sont les leucocytes polynucléaires et les mononucléaires petits qui sont les plus multipliés.

L'inégalité des globules rouges semble aussi être en rapport avec la durée de la maladie; ainsi ils ont un volume égal dans le cas de fièvre de première invasion; tandis que dans les deux autres cas l'inégalité se prononce et dans l'un des cas nous avons remarqué des hématies chromatiques. — Les parasites se trouvent à l'intérieur des globules, qui sont modifiés ou gonflés, ou bien ils sont libres dans le plasma.

Les endoglobulaires sont sphériques, ils possèdent un pigment fin et occupent tout le globule rouge, ou bien ils sont beaucoup moins volumineux et pauvres en pigment. Les parasites libres ont des formes différentes; ils sont sphériques et plus volumineux que les globules rouges ou ils affectent la forme en rosace, ou bien enfin ils se présentent sous la forme ovale ou en croissant avec du pigment au centre.

Ce ne sont que les formes en croissant qui ont résisté le plus longtemps au traitement spécifique.

VI. — FIÈVRES TIERCES PRINTANIÈRES.

Obs. XXIX. — G. N..., âgé de 10 ans, entre à l'hôpital des enfants, le 15 mars 1892, pour une fièvre qui se répète régulièrement chaque

été depuis trois ans avec le type tiers. Le malade, cachectisé, présente une hypertrophie remarquable de la rate.

Au commencement de l'accès, le sang renferme des hématozoaires sphériques endoglobulaires en voie de dégénérescence, pourvus de prolongements périphériques et de pigment au centre. Les globules blancs ne sont pas multipliés; les polynucléaires sont plus nombreux que les mononucléaires.

Il existe beaucoup de petits corpuscules ronds non pigmentés extraglobulaires, formant parfois de gros paquets. Les globules rouges sont inégaux (5-10 μ). L'examen microscopique, pratiqué le 16 mars, pendant l'accès, nous a montré l'existence de parasites endo et extraglobulaires avec du pigment disséminé. Les uns occupent tout le globule, ce sont les plus nombreux; d'autres n'en occupent que la moitié. Les globules contenant les parasites ne sont pas modifiés, si ce n'est que les uns sont plus volumineux qu'à l'ordinaire. Malgré le traitement spécifique, le sang renfermait encore, le 19 mars, l'hématozoaire, quoique l'apyrexie durât déjà depuis 3 jours.

Obs. XXX. — F. N..., âgé de 7 ans, est reçu à l'hôpital des enfants le 15 mars 1892 pour une fièvre tierce avec hypertrophie de la rate. Il a encore souffert l'été dernier de la fièvre tierce.

Pendant l'accès, le sang contient des parasites sphériques occupant presque la totalité du globule rouge, dont le volume devient double. Dans certains parasites, le pigment se trouve disséminé; dans d'autres, il est ramassé au centre, tandis que le corps du parasite est en voie de segmentation.

Pas de leucocytose. Les hématies, qui contiennent les parasites, sont hypertrophiées,

Le lendemain, on retrouve dans le sang des formes amœboïdes avec un peu de pigment disséminé et occupant le tiers du globule seulement. Les globules qui les contiennent sont hypertrophiés. A côté de ces petites formes, il en existe de volumineuses, qui occupent parfois tout le globule. Ces dernières sont les moins nombreuses. Le même jour, à 7 heures du soir, on a trouvé dans le sang des hématozoaires sphériques à vacuoles (noyaux) excentriques, et à pigment disséminé, ils occupent presque tout le globule, ou bien les deux tiers seulement; il existe même des formes plus petites qui n'intéressent que la moitié d'une hématie; le jour suivant, on a retrouvé des hématozoaires endoglobulaires sphériques, à pigment disséminé, à vacuole excentrique et occupant tout le globule rouge, qui se trouve modifié, crénelé. Le 19 mars, après 4 jours de traitement, le sang renfermait encore l'hématozoaire.

Obs. XXXI. — G. F..., âgé de 13 ans, entre à l'hôpital des enfants le 23 mars 1892 pour une fièvre tierce à récidive, avec hypertrophie de la rate. L'été dernier, il a souffert de la fièvre à type quotidien.

Le sang renferme, pendant l'accès, de nombreux hématozoaires sphériques endo- et extraglobulaires avec du pigment fin disséminé et mobile. Dans les uns le pigment, immobile, se trouve ramassé au centre.

Les petites formes, n'occupant que le tiers du globule, sont les plus nombreuses. Pas de leucocytose. Les globules rouges sont de volume égal pour la plupart. On voit quand même quelques hématies teintes en bleu clair.

Le 24 mars, on retrouve les mêmes parasites occupant la totalité ou seulement les deux tiers du globule rouge. Les hématies qui les contiennent sont modifiées.

Le soir du même jour, les parasites étaient plus rares et en partie en voie de destruction. Certains d'entre eux n'intéressent que le cinquième du globule rouge et sont pauvres en pigment.

Le 25 mars, les parasites étaient nombreux; la plupart se trouvaient au commencement de leur développement; ils étaient pauvres en pigment et n'occupaient que le tiers ou le quart du globule. Les hématies étaient modifiées.

Le 26 mars, les parasites sont nombreux, occupent tout le globule rouge hypertrophié et possèdent du pigment disséminé et mobile.

Les parasites ne se retrouvent plus dans le sang à l'examen pratiqué le 29 mars, après 6 jours de traitement.

Obs. XXXII. — G. N..., âgé de 15 ans, souffre depuis un certain temps de la fièvre paludéenne à type tierce. Rate hypertrophiée.

Le sang renferme, pendant le stade de frisson, des hématozoaires sphériques endoglobulaires, avec du pigment fin et disséminé. Certains d'entre eux occupent tout le globule rouge, qui se trouve augmenté de volume et modifié. Il existe beaucoup de parasites à pigment central, tandis que la périphérie en présente une ébauche de segmentation. On voit, en outre, des parasites au commencement de leur développement, pauvres en pigment, libres ou bien inclus à l'intérieur des globules. Pas de leucocytose. Globules rouges presque égaux.

Obs. XXXIII. — N. B..., âgé de 10 ans, entre à l'hôpital des enfants le 24 mars 1892 pour une fièvre tierce qui date de deux semaines, avec hypertrophie de la rate.

Le sang renferme des parasites sphériques endoglobulaires à pigment disséminé et occupant la moitié, ou seulement le tiers du globule. Pas de leucocytose. Les globules rouges, qui contiennent des parasites, sont hypertrophiés; les hématies libres sont, elles aussi, en partie du moins, plus volumineuses qu'à l'ordinaire (0,9) et colorées au centre en bleu clair.

Le 26 mars, on trouve dans le sang frais des hématozoaires sphériques, endoglobulaires, avec du pigment fin et mobile, ils occupent

tout le globule rouge. Les hématies, contenant des parasites, sont hypertrophiées, crénelées, pâles.

Le 29 mars, après 5 jours de traitement, les parasites ne se retrouvent plus.

Obs. XXXIV. — J. B..., âgé de 15 ans, entre à l'hôpital des enfants le 29 mars 1892, pour une fièvre tierce à récidive.

Avant l'accès le sang contient des hématozoaires sphériques endoglobulaires, avec du pigment fin et disséminé. Les uns occupent tout le globule, sauf une petite bande périphérique jaunâtre; d'autres n'en occupent que le quart et possèdent une vacuole (noyau) excentrique et un peu de pigment.

Les globules qui contiennent les parasites sont crénelés. Pas de leucocytose; leucocytes polynucléaires plus nombreux que les mononucléaires. Les globules rouges sont, pour la plupart, égaux; il n'y en a que quelques-uns qui sont plus volumineux, colorés un peu en bleu; d'autres sont fusiformes.

Pendant l'accès du 29 mars, les formes envahissant la totalité du globule sont les plus nombreuses, il n'y a que bien peu de petites formes libres. Les hématies contenant des parasites sont hypertrophiées, crénelées.

RÉSUMÉ

Les fièvres tierces, plus fréquentes au printemps qu'en hiver, nous ont fourni 10 cas chez des enfants, dont 2 étaient atteints pour la première fois; tandis que les autres avaient encore souffert de la fièvre paludéenne. — On a examiné dans ces cas le sang à plusieurs reprises et on n'a pu constater que rarement une leucocytose, mais le plus souvent des globules rouges inégaux et surtout des hématies chromatiques.

On trouve dans tous ces cas des formes sphériques finement pigmentées, d'autres possèdent du pigment accumulé au centre et occupent tout le globule; il en existe enfin de petites formes, qui n'intéressent que le quart ou le cinquième d'une hématie.

Outre les formes endoglobulaires il existe aussi des formes libres sphériques à pigment disséminé, les unes en voie de dégénérescence. Les globules, qui renferment des parasites, sont augmentés de volume, parfois modifiés, crénelés. On a

rencontré ces changements de formes des hématies lorsque les parasites en occupaient la totalité, ce qui arrive pendant l'accès et plus rarement dans le stade d'apyrexie. — Il faut donc constater que pendant l'accès, et même à son commencement, on trouve surtout des formes sphériques volumineuses à pigment disséminé.

VII. — FIÈVRES QUARTES HIVERNALES

Obs. XXXV. — F. D..., âgé de 11 ans, entre à l'hôpital des enfants le 30 décembre 1891. Il souffre depuis le mois de septembre de la fièvre paludéenne, dont le type quotidien, dès l'abord, s'est changé en tierce au bout d'un mois, pour devenir quart depuis quelque temps. Hypertrophie de la rate.

Pendant le stade de frisson, le sang renferme des hématozoaires dans la proportion de 1200 hématies environ. Ils sont pourvus de pigment disséminé assez gros et occupent presque tout le globule rouge; d'autres sont libres, à protoplasma uniforme, à pigment fin et disséminé. Les hématies sont de volume variable (6-85 μ), certaines d'entre elles sont fusiformes. Le 2 janvier, après trois jours de traitement, le sang renfermait encore des parasites endoglobulaires, occupant les deux tiers ou la moitié de l'hématie seulement.

Obs. XXXVI. — R. A..., âgé de 9 ans, est reçu à l'hôpital des enfants le 6 décembre 1891. Il souffre depuis juillet dernier de la fièvre quarte. Hypertrophie de la rate. Le sang renferme, pendant l'accès (chaleur), des hématozoaires endoglobulaires sphériques, les uns avec un pigment grossier disséminé, les autres pigmentés seulement au centre; ils se trouvent en voie de division en 6-7 lobes. Les leucocytes polynucléaires un peu multipliés. Globules rouges ne sont pas modifiés par les parasites.

Le 11 décembre, après cinq jours de traitement, les parasites avaient disparu.

Obs. XXXVII. — M. F..., âgée de 7 ans, est reçue à l'hôpital des enfants le 13 janvier 1892, pour une fièvre quarte avec hypertrophie considérable de la rate. Elle a encore souffert pendant l'été de 1892. Actuellement elle souffre depuis deux ans de la fièvre quotidienne, qui n'est devenue quarte que dans le dernier temps.

Le sang renferme pendant l'accès des parasites en rosace endoglobulaires, pigmentés au centre et divisés à la périphérie en fragments irréguliers. On voit en outre des formes sphériques à pigments diffus, qui occupent tout le globule devenu un peu plus petit. Mais ce sont les

premières formes à pigment accumulé au centre et à la périphérie segmentée en 4-5 lobes qui sont les plus fréquents. Les leucocytes sont normaux sauf leurs noyaux, qui sont pâles. Les globules rouges sont presque égaux ; quelques-uns seulement sont moins volumineux qu'à l'ordinaire (6 μ).

Le 20 janvier, après 6 jours de traitement, l'hématozoaire ne se retrouvait plus dans le sang.

VIII. — FIÈVRES QUARTES PRINTANIÈRES

Obs. XXXVIII. — B. C..., âgé d'un an et demi, entre à l'hôpital des enfants le 10 mars 1892. Il souffre depuis le mois de novembre de la fièvre paludéenne, dont le type quotidien au commencement est devenu quart dans le dernier temps. Il présente une rate hypertrophiée et des taches de purpura.

Le sang renferme pendant l'apyrexie des parasites sphériques, endoglobulaires, occupant le tiers ou la moitié, ou bien la totalité de l'hématie. Le pigment se trouve disposé sous forme de bâtonnets assez fins. Quelques globules rouges sont volumineux, teints un peu en bleu ; mais il y en a aussi de plus petits qu'à l'ordinaire. Pas de leucocytose.

Pendant l'accès du 12 mars, on a trouvé des parasites occupant tout le globule, avec le pigment disséminé sous forme de bâtonnets dans les uns, ramassé au centre dans les autres ; tandis que le corps du parasite se trouve divisé en 6 lobes. Il existe en outre de petites formes rondes endoglobulaires non pigmentées. Les globules rouges ne sont pas modifiés. On voit aussi de grosses hématies, colorées un peu en bleu.

Les formes sphériques se retrouvaient encore aux examens pratiqués les 13, 14 et 15 mars. Elles avaient disparu le 16 mars, après 6 jours de traitement.

Obs. XXXIX. — J. C..., âgé de 4 ans, entre à l'hôpital des enfants le 10 mars 1892, pour une fièvre quotidienne au commencement, quarte depuis quelque temps, avec hypertrophie de la rate et taches de purpura.

L'examen du sang pratiqué pendant l'apyrexie nous a montré l'existence de parasites sphériques endo- et extraglobulaires avec du pigment assez gros et disséminé. Les extraglobulaires sont de beaucoup plus volumineux que les endoglobulaires et leur pigment se trouve dissipé surtout à la périphérie. La plupart des hématies ne sont pas modifiées, sauf quelques-unes plus volumineuses et teintées en bleu clair. Pas de leucocytose. Les leucocytes polynucléaires sont plus volumineux que les mononucléaires.

Le sang contenait des parasites les 13, 14, 15, 16 et 17 mars. Plus de parasites dans le sang le 18 mars après 7 jours de traitement.

RÉSUMÉ

Nous avons eu en observation cinq cas de fièvre quarte, dont trois pendant l'hiver et les deux autres le printemps. Les trois premiers cas ont été observés chez des enfants de différents âges. Chez l'un la fièvre a débuté avec le type quarte, tandis que chez les deux autres, quotidienne tout d'abord, elle est devenue quarte au bout d'un certain temps. Il est à remarquer que le sang a été examiné dans deux de ces cas pendant l'accès et dans un seul seulement pendant l'apyrexie.

Dans tous ces cas on a observé différentes formes du parasite : 1° Dans l'apyrexie des corps sphériques endoglobulaires plus petits et d'autres extraglobulaires à pigment disséminé parfois grossier ou bien disposé sous forme de bâtonnets;

2° Des corps en rosace à 4-5 lobes, et des formes en voie de segmentation pigmentées au centre, dans les deux cas examinés pendant l'accès.

Les hématies étaient égales dans deux cas, de volume variable dans l'autre.

Les deux malades, deux frères, chez lesquels nous avons observé la fièvre quarte printanière, souffraient depuis plus longtemps.

Le sang a été examiné tout aussi bien dans l'accès que pendant l'apyrexie; on a trouvé : 1° Des formes sphériques endoglobulaires à pigment disséminé, endo- et extraglobulaires, le pigment a parfois l'aspect de petits bâtonnets;

2° Des corps en rosace, divisés en 6 lobes, qu'on n'a retrouvés qu'une seule fois pendant l'accès.

Les globules rouges sont peu modifiés, quelques-uns sont plus volumineux et teints en bleu. Pas de leucocytose. Les deux frères présentaient des taches de purpura, symptôme fréquent chez les enfants.

IX. — PALUDISME CHRONIQUE

Obs. LX. — P.-N. G..., âgé de 36 ans, entre à l'hôpital Brancovan, le 16 décembre 1891.

Il souffre depuis cinq ans de la fièvre paludéenne chaque été.

La proportion des leucocytes du sang est de 1/300.

Les polynucléaires sont plus nombreux, dans la proportion de 1/100 environ ; ils sont plus allongés ; tandis que les mononucléaires sont plus arrondis. Bien des leucocytes polynucléaires sont en voie de dégénérescence, gonflés, à noyaux diffus et fragmentés.

Plusieurs hématies sont fissurées, plus volumineuses et portent une vacuole à leur surface. On distingue quelques hématozoaires sphériques endoglobulaires à pigment diffus.

Obs. XLI. — J. S..., âgée de 12 ans, est reçue à l'hôpital des enfants le 13 février 1892.

Elle souffre depuis son bas âge, elle est cachectisée et présente une rate considérable.

Le sang provenant de la rate contenait des leucocytes mono- et polynucléaires en proportion presque égale.

Les cellules mononucléaires sont de deux sortes : les une petites ; les autres volumineuses mais plus éparses, en proportion de 1/10. Les polynucléaires sont volumineuses pour la plupart ; il n'y en a que quelques-unes qui sont moins volumineuses et riches en protoplasma. Diminution assez considérable du nombre des hématies (4 mm. environ).

Il existe encore des cellules oblongues assez fréquentes, du volume des leucocytes polynucléaires, à noyaux oblongs. On distingue aussi certaines formations rondes du volume des leucocytes à protoplasma uniforme, pâle, occupant une sorte de zone à l'intérieur des cellules ; elles sont représentées dans la proportion de 1/50 ; leurs extrémités polaires restent pâles et on ne peut pas discerner la limite entre le noyau et la cellule.

On trouve en outre des formes sphériques libres, pauvres en pigment, qui présentent une certaine ressemblance avec les hématozoaires.

Le sang, provenant du doigt, contient de nombreux leucocytes mono- et polynucléaires ; on n'y observe pas de parasites. Les globules rouges sont inégaux.

Obs. XLII. — C. J..., âgé de 8 ans, entre à l'hôpital des enfants le 4 mars 1892. Cachexie palustre avec hypertrophie de la rate.

Le sang renferme des hématozoaires sphériques endoglobulaires, pigmentés, occupant presque tout le globule, ou bien libres à pigment noir et à périphérie pâle, gonflée et moins colorée que le centre. Les globules rouges sont de volume différent.

Les leucocytes sont un peu multipliés ; les mononucléaires sont plus nombreux, à noyaux irréguliers, gonflés, pauvres en protoplasma, il y en a enfin qui ne sont plus représentés que par le noyau sans protoplasma.

Obs. XLIII. — J. E..., âgé de 13 ans, est reçu à l'hôpital des enfants le 24 mars 1892, pour une infection paludéenne chronique avec hypertrophie de la rate. Anémie profonde.

Le sang frais contient des parasites extraglobulaires à pigment fin, disséminé, mobile dans certaines formes, immobile dans d'autres.

Il existe de nombreux leucocytes mono- et polynucléaires dans une proportion presque égale; certains d'entre eux possèdent un peu de pigment. Diminution considérable des hématies.

Le 29 mars le sang ne renfermait plus de parasites.

RÉSUMÉ

Nous avons réussi à constater la présence du parasite de la malaria dans trois, voire même dans quatre cas de paludisme chronique, apyrétiques, avec grosse rate et anémie profonde.

L'hématozoaire est présenté sous la forme ronde, finement pigmentée, occupant tout le globule rouge, qui est contracté dans certains cas.

Dans un quatrième cas le sang provenant du doigt ne renferme pas de parasites; mais on constate dans la rate certaines formes sphériques, à peine pigmentées, libres, qui paraissent être des formes particulières du parasite. Dans tous ces cas on a pu constater la multiplication des globules blancs et surtout des leucocytes polynucléaires.

Obs. XLIV. — V. J..., âgée de 4 ans et demi, est reçue à l'hôpital des enfants, pour une leucocytémie avec hypertrophie de la rate et taches de purpura.

Elle a longuement souffert de la fièvre paludéenne.

Le sang renferme un grand nombre de leucocytes, dans la proportion de 1/25 environ. Les uns sont petits, très pauvres en protoplasma, à plusieurs noyaux, les autres sont volumineux, pauvres eux aussi ou très riches en protoplasma.

Pour un leucocyte polynucléaire il y en a 7 de mononucléaires, dont 2 petits et 5 volumineux. On distingue des cellules éosinophiles assez éparses. Globules rouges déformés. On n'y trouve pas de parasites.

La malade a succombé le 23 décembre. L'autopsie nous a fait voir les lésions caractéristiques d'une leucocythémie mixte.

Pour apprécier les différences entre les auteurs français et

italiens et d'autre part les faits constatés par nous, il faut tout d'abord résumer les opinions et les points obscurs concernant l'hématozoaire de la malaria.

Le paludisme est dû, sans aucun doute possible, à la présence dans le sang d'un parasite, probablement de la classe des protozoaires. Ce parasite monocellulaire protoplasmatique, hyalin, possède un noyau vésiculeux contenant des nucléoles. Ce protozoaire se divise directement sans karyokinèse (?), en donnant naissance à des spores. L'opinion de Laveran, qui prétend que le parasite est seulement accidentellement accolé aux hématies n'est plus soutenable.

Une autre question, plus difficile à résoudre, c'est celle du polymorphisme ou de l'unité du parasite. Laveran n'admet pas de rapport entre les caractères morphologiques du parasite et les formes cliniques de la maladie; tandis que Golgi, Councilman et d'autres trouvent une différence essentielle entre le parasite de la fièvre quarte, tierce et la fièvre irrégulière estivo-automnale. Quelques auteurs italiens vont encore plus loin, en signalant des différences entre les différentes formes de la malaria maligne, quotidienne, mixte, etc.

Le cycle de développement de la malaria est sans doute celui découvert par Golgi. De petits corpuscules non pigmentés et amœboïdes pénètrent, au commencement de l'accès, dans les hématies, ils augmentent de volume, produisent par leur nutrition du pigment, ensuite ils se reproduisent, pendant l'accès, par segmentation régulière ou irrégulière. Chaque type de fièvre est produit par le cycle de développement du parasite. Les corps flagellés sont, d'après les auteurs italiens, des formes de dégénérescence et les croissants des formes stériles de la fièvre estivo-automnale.

En comparant ces affirmations avec notre expérience personnelle nous croyons avoir affaire à un parasite, dont la place dans le système n'est pas encore bien établie. Il s'agit tout d'abord d'un petit corpuscule rond de 1-2 μ de diamètre libre dans le sang, d'une structure très simple : une vacuole entourée d'une membrane fine uniforme, réfringente et qui ne se colore pas par les couleurs d'aniline (fig. 18 *a*). Ces corpuscules entrent dans les globules rouges (fig. 17); il se déve-

loppe autour de cette membrane un peu de protoplasma homogène, se colorant d'un bleu pâle par le bleu de méthylène (fig. 19). En même temps apparaissent, à la partie opposée du protoplasma, quelques grains de pigment (fig. 20-22), le protoplasma s'éloigne souvent tellement du noyau qu'il reste lié à celui-ci seulement par un mince prolongement (fig. 25). Il semble même que les corpuscules amiboïdes vacuolaires puissent se développer jusqu'à un certain point aussi en dehors du globule rouge (fig. 28 *a*). Le développement du parasite endoglobulaire peut être celui représenté dans les figures 26, 27, c'est-à-dire que le protoplasma entourant le noyau augmente en même temps que le noyau vacuolaire, ou bien le noyau seul se multiplie (fig. 30), ou enfin la masse protoplasmatique se divise en plusieurs fragments, dont chacun ou quelques-uns seulement renferment des vacuoles (fig. 28-29).

Parfois, surtout s'il y a beaucoup de parasites, on voit aussi des hématies dans lesquelles ont pénétré plusieurs corpuscules vacuolaires (fig. 29).

Dans certains cas le corps amiboïde et surtout le protoplasma mobile pourvu de pseudopodes multiples remplit l'hématie sans produire d'abord beaucoup de pigment (fig. 35 et 36). Ensuite l'augmentation du protoplasma produit un gonflement de l'hématie (type tierce) ou bien, si le développement du parasite dure plus longtemps, l'hématie se rétracte autour de la masse protoplasmatique, dans laquelle le pigment devient plus grossier (type quarte).

Durant la croissance énergique du parasite, l'hématie dégénère, souvent elle se gonfle, devient plus plastique et change facilement de forme (fig. 33). Nous avons rencontré ces phases de développement au commencement de l'accès, mais elles étaient ordinairement mêlées, de sorte qu'on ne pourrait pas vérifier comme absolue la loi établie par Golgi. De même on voit souvent, déjà au commencement de l'accès ou après l'accès, les formes de division du parasite. Cette division est en effet régulière ou irrégulière, et dans la fièvre tierce ou quotidienne on trouve un plus grand nombre de segments que dans la fièvre quarte.

Dans les cas examinés par nous il y avait 10-12 segments dans la fièvre tierce ou quotidienne et 6-7 dans la fièvre quarte.

La segmentation s'effectue par une concentration plus ou moins complète du pigment au centre et par une division du protoplasma à la périphérie; il se produit en même temps une division des noyaux vacuolaires, fait que nous ne trouvons pas signalé chez les auteurs.

Parfois on rencontre des rosettes ou des marguerites particulières avec des feuilles élancées, dont chacune renferme un peu de pigment et deux vacuoles (fig. 39). Tandis que dans la fièvre quarte la segmentation est très régulière et la forme de fleur de marguerite très prononcée (fig. 54 et 55), dans les autres formes de fièvre, il s'agit plutôt d'une masse de corpuscules, entourant d'une manière peu régulière le pigment concentré. Dans d'autres cas, ou bien dans les mêmes cas, on trouve parfois une segmentation qui diffère de celle décrite en ce que les segments sont disposés d'une manière irrégulière et que le pigment n'est plus concentré, de sorte que ces segments restent pigmentés (fig. 41). En ce qui concerne le pigment, il est incontestable que dans la fièvre tierce le pigment est plus fin et moins foncé que dans la fièvre quarte. On trouve quand même aussi dans la fièvre quarte des parasites au pigment fin. Dans cette dernière forme, mais parfois dans la tierce aussi, on rencontre des parasites, dont le pigment disposé en bâtonnets grenus, ressemble aux bacilles (fig. 52), tandis qu'ordinairement le pigment ressemble dans la quarte plutôt aux microcoques ou aux diplocoques de 1 μ de diamètre (fig. 53). En dehors de ce cycle de développement on trouve dans les divers cas de paludisme des formes, qui représentent un mode particulier de dégénérescence du parasite, ce sont des masses d'un jaune plus foncé, cuivré au centre, un peu colorées et pigmentées par le bleu, présentant une pigmentation irrégulière (fig. 49). Enfin nous avons rencontré parfois des formes flagellées, dont la signification nous échappe (fig. 36).

Il ne nous semble pas impossible que les formes malignes irrégulières et parfois apyrétiques estivo-automnales soient

liées à des formes particulières du parasite. C'est en effet dans cette époque et exceptionnellement en hiver que nous avons rencontré les formes en croissant. Cependant nous ne sommes pas à même de faire une distinction nette entre les fièvres pernicieuses quotidiennes et tierces, quoiqu'il ne soit pas douteux que dans ces dernières on trouve plus de croissants et moins de corps en rosace que dans la quotidienne.

La forme en croissant résulte, selon notre expérience, d'une forme amœboïde comme les autres formes, seulement l'amibe se contracte en formant un corps triangulaire plat ou bien elle conserve sa forme ronde, son noyau grandit, devient périphérique, tandis que le protoplasma et le pigment se concentrent à la partie opposée de la vacuole, de sorte qu'il en résulte un croissant très courbé (fig. 45). Plus tard le protoplasma se concentre, s'arrondit et prend la forme dessinée dans les figures 44 et 46. L'hématie suit la forme du parasite et devient crénelée, elle disparaît peu à peu et seulement le noyau vacuolaire accompagné d'un peu de protoplasma reste à la partie concave du parasite.

Au lieu des formes en croissant on trouve souvent des formes ovalaires, oblongues, qui semblent être une phase de développement plus avancée du parasite.

C'est surtout dans cette forme qu'on trouve une disposition particulière du pigment, qui paraît se diviser en deux parties par une ligne médiane, dépourvue de pigment. Il nous semble avoir observé encore un autre mode de développement des croissants, qui consiste en une sporulation particulière, d'où résulte des segments oblongs, parfois même en croissant et dont le développement pourrait donner naissance aux croissants de Laveran (fig. 39).

Les croissants sont plus réfringents, uniformes, et la couleur bleue est surtout prononcée aux pôles, tandis que le reste est coloré un peu en jaune. Une particularité que nous avons observée régulièrement aux croissants, c'est la disposition du pigment au centre. Ce pigment noir et grossier affecte ordinairement une figure qui ressemble à une figure karyokinétique, surtout à la forme en tonneau ou en diaster à 4-6 anses de chaque côté (fig. 48 et VIII). Comme nous

n'avons trouvé dans plusieurs cas très graves rien que ces croissants, nous hésitons à les regarder comme des formations absolument stériles. Les mouvements et la forme du pigment dans les différentes phases du parasite nous font penser à un rôle actif des formations pigmentées.

On pourrait se demander si la concentration du pigment au centre des croissants et l'élargissement du parasite ne représentaient un phénomène analogue à la préparation pour la multiplication régulière du parasite dans d'autres formes de la maladie.

Cette possibilité serait soutenable si on supposait que cette segmentation se produirait dans la profondeur des organes.

Certains faits observés, comme celui de deux croissants courts superposés, avec les pigments sous formes de mitose (fig. 48 *a*), près de leur point de contact, pourraient être interprétés comme une division des croissants en deux. Il faudrait sans doute un plus grand nombre d'observations pour pouvoir se prononcer sur la signification de ces formes curieuses.

CONCLUSIONS

Il résulte de nos recherches que :

1° *Le paludisme est dû à la présence dans le sang d'un parasite, découvert par Laveran.*

2° *Ce parasite a été retrouvé, sans exception, dans tous les 43 cas de paludisme bien établi, observés par nous, sauf dans quelques cas chroniques apyrétiques. Dans les cas où on a prétendu n'avoir pu le retrouver, il faut admettre un manque d'exercice dans ces sortes de recherches.*

3° *Le parasite du paludisme se présente sous la forme de corpuscules plasmatiques à noyaux vacuolaires pâles. En se développant et en envahissant le globule rouge, il engendre des formes variées rondes, amœboïdes, en rosace, en croissant, et flagellées.*

4° *Le mode d'action de ces micro-organismes, qui engendrent diverses formes cliniques, n'est pas encore complètement expliqué.*

5° *Si nous considérons la fréquence des petits corps peu pigmentés et des formes en rosace, composées à leur tour de petits corps plasmatiques, qui ont été surtout retrouvées pendant l'accès, nous admettons qu'il existe un rapport entre les accès de fièvre paludéenne et la multiplication du parasite dans le sang.*

6° *Il résulte de nos recherches qu'il existe réellement une différence en ce qui concerne la forme des parasites dans les différentes formes cliniques de la maladie*, savoir :

a) Dans les fièvres quotidiennes automnales nous avons observé à plusieurs reprises des corps sphériques et parfois en croissant à tous leurs stades de développement; les premiers commençant par les petits corpuscules et progressant jusqu'aux formes en rosace, les derniers mêlés à des formes ovales. Dans les formes quotidiennes typho-palustres automnales nous avons rencontré plusieurs formes en croissant dans les différents stades de développement; dans certains cas on voit des formes endo-globulaires avec l'atrophie et la teinte plus sombre des hématies, qui contenaient les parasites.

b) Dans les fièvres quotidiennes hivernales nous avons observé des parasites ronds, volumineux, endo et extra-globulaires, parfois dépassant le volume des hématies, finement pigmentés. Dans quelques cas on a trouvé aussi des formes en rosace, composées de 9-10 petits corpuscules vacuolaires un peu pigmentés.

c) Dans les fièvres quotidiennes printanières nous avons rencontré des formes volumineuses sphériques endo- et extra-globulaires, finement pigmentées. Dans certains cas les leucocytes étaient multipliés.

d) Dans la fièvre tierce automnale on a trouvé des globules rouges peu modifiés, des parasites en croissant et ovales avec le caractère de formes en croissant déjà développées et sans rapport évident avec les globules rouges. Dans un cas nous avons trouvé aussi des formes sphériques endoglobulaires finement pigmentées.

e) Il existe parfois aussi dans la fièvre tierce hivernale des formes en croissant, mêlées à des formes rondes finement pigmentées; mais dans la plupart des cas on observe des for-

mes sphériques endo-globulaires avec du pigment fin et dégénérescence des hématies.

f) Dans les fièvres tierces printanières nous avons observé des globules rouges de volume différent, et des parasites sphériques endo et extraglobulaires. Les hématies, qui contenaient les parasites étaient modifiées, les unes ainsi que les parasites étaient atteints de dégénérescence.

g) Dans les fièvres quartes printanières et hivernales nous avons observé, outre la différence de volume des hématies, des formes parasitaires sphériques endoglobulaires, plus ou moins volumineuses avec le pigment sous forme de grains volumineux, parfois disposées sous forme linéaire, provoquant une atrophie ou une contraction du globule, dont les contours deviennent plus précis et réfringents. Pendant l'accès on a retrouvé des formes en rosace à 6-7 lobes seulement; mais plus volumineux que dans les autres formes de la maladie.

h) Dans le paludisme chronique sans fièvre on a trouvé, dans certains cas, des parasites ronds libres ordinairement dans le sang, parfois inclus à l'intérieur des globules, dont ils déterminent l'atrophie.

Il n'est pas douteux qu'il existe une corrélation entre le type du parasite, la forme clinique de la maladie et la saison, de même qu'entre le nombre des parasites et l'intensité des cas.

Les différences observées par nous, quoique assez stables, ne sont pas si absolues que le prétendent les auteurs italiens, de sorte que nous hésitons encore à établir des espèces différentes du parasite pour les différentes formes de paludisme.

Il serait possible qu'au moins une partie des différences que présente le parasite dans ses différentes formes, tienne à son énergie vitale pendant les différentes saisons, ainsi qu'à la résistance de l'organisme.

Il n'est pas douteux cependant que la fièvre tierce simple ainsi que la quarte et les fièvres pernicieuses estivo-automnales reconnaissent pour cause des variétés du parasite; mais nous ne sommes pas assez renseignés sur la question s'il existe une variété à part pour la quotidienne, de même que sur les fièvres produites par l'association des différentes générations et

variétés du parasite; nous ne savons pas non plus si nous avons affaire à des variétés naturelles ou passagères du parasite. Ce qui nous fait encore hésiter à accepter sans restriction les vues des auteurs italiens, c'est surtout le fait que l'on trouve souvent différentes variétés du parasite dans un seul et même cas, ainsi que différents stades de développement dans une seule phase de la maladie; enfin, qu'on trouve des cas dans lesquels la fièvre change de type en récidivant.

7° *Le traitement spécifique fait disparaître les parasites du sang, non pas immédiatement à la suite de la disparition des symptômes morbides, mais au bout de plusieurs jours de traitement*(4-5). *Ce sont surtout les croissants qui résistent le plus longtemps à l'action de la quinine.*

8° *Dans les cas de paludisme chronique, ainsi que dans les cas à récidive, plus rarement dans ceux de première invasion, on observe une multiplication plus ou moins prononcée des leucocytes polynucléaires ou plus souvent des mononucléaires.*

9° *Le nombre des hématies est souvent diminué, les globules rouges, surtout dans les cas à récidive, sont souvent inégaux, beaucoup plus petits ou plus gros qu'à l'état normal, et nous avons trouvé fréquemment des hématies colorées par des couleurs basiques d'aniline* (*hématies chromatiques*), *ce qui nous conduit à supposer que dans ces cas le parasite assiste à la formation des globules rouges en pénétrant dans ces globules en voie de formation et en dérangeant en même temps la régularité du procès de l'hématogenèse.*

EXPLICATION DES PLANCHES IV ET V

Les figures sont dessinées d'après des photographies faites à l'aide de l'appareil microphotographique de Zeiss ; apochrom., 15 mm. ocul. de projec. 4.

Les photographies ont été exactement copiées et colorées d'après les préparations colorées au bleu de méthylène. (Nous avons préféré donner des dessins qui reproduisent aussi les couleurs. Il aurait été difficile de reproduire dans des photographies toutes les formes et la proportion des différents éléments du sang.) Le grossissement atteint 1 500 diamètres.

PLANCHE IV

Éléments trouvés dans le sang des individus atteints de malaria.

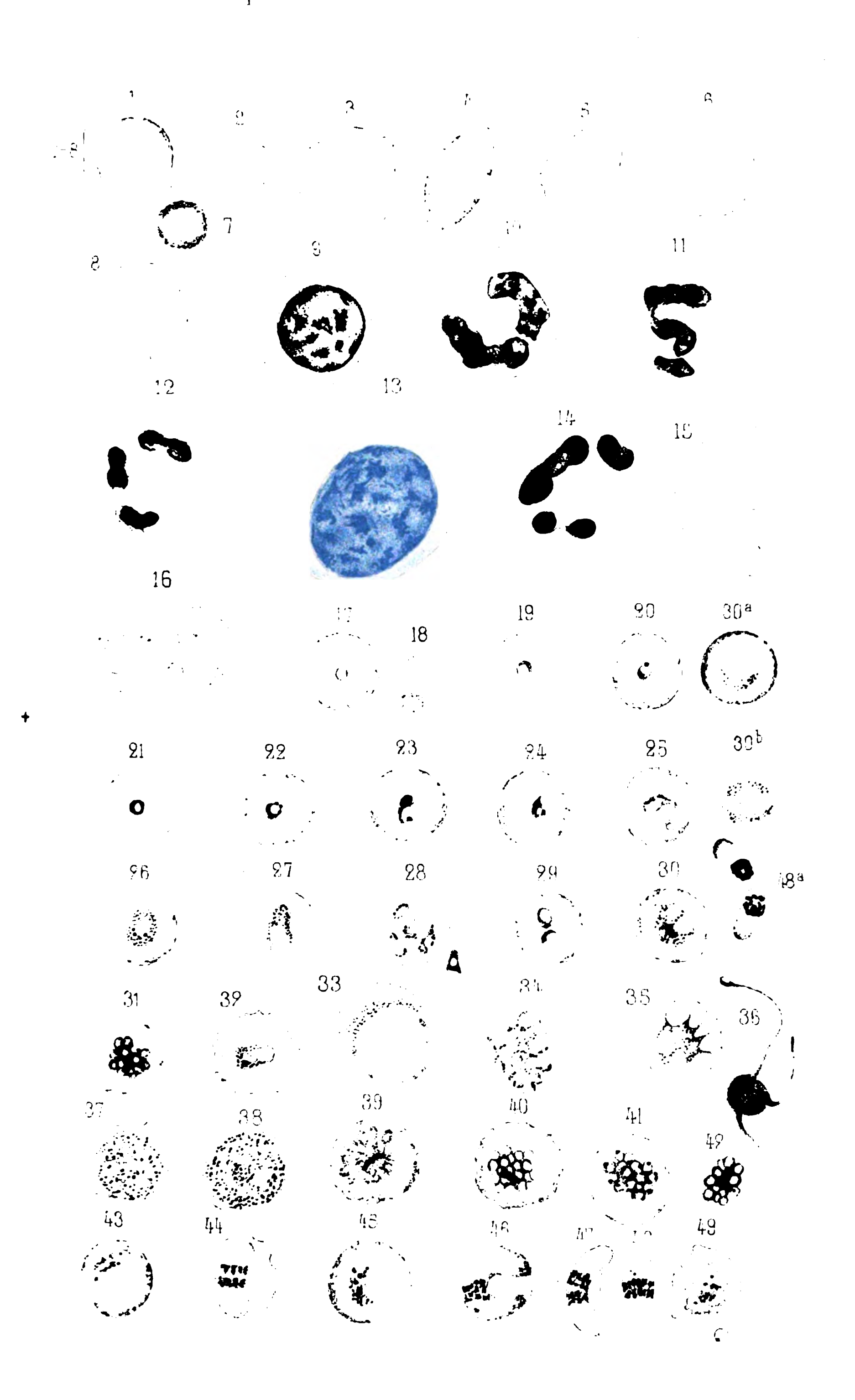
1. Globule rouge normal. — 2. Petite hématie pâle. — 3. Grosse hématie plastique. — 4. Hématie oblongue effilée. — 5. Hématie pâle aux bords ondulés. — 6. Grosse hématie teinte au centre un peu en bleu (hématie chromatique). — 7. Petite hématie foncée. — 8. Grosse hématie ronde. — 9. Petit leucocyte mononucléaire. — 10. Leucocyte polynucléaire avec le noyau en S. — 12. Leucocyte polynucléaire à noyau fragmenté. — 13. Gros leucocyte (myelogène). — 14. Noyau de leucocyte, libre, fragmenté. — 15. Noyau de leucocyte, réticulé, pâle. — 16. Cellule pâle au noyau réticulé. — 17. Petit parasite (corpuscule vacuolaire), incolore, à l'intérieur d'une hématie. — 18. *a*) Petits corpuscules vacuolaires (spores ?) libres; *b*) petites plaques colorées libres dans le plasma. — 19. Petit corpuscule avec un peu de protoplasma coloré. — 20. Développement du pigment. — 21 et 22. Corpuscules vacuolaires, entourés de protoplasma coloré. — 23, 24 et 25. Modification de forme du protoplasma du parasite. — 26. Corps rond au noyau vacuolaire central. — 27. Parasite oblong à noyau périphérique. — 28. Division irrégulière du protoplasma et des noyaux à l'intérieur de l'hématie; *a*) un petit corps irrégulier un peu pigmenté libre. — 29. Hématie invadée par deux parasites vacuolaires. — 30. Parasite rond à deux vacuoles; 30 *a*) protoplasma du parasite, rétracté donnant lieu à la formation d'une grande vacuole; 30 *b*) fragmentation transversale d'un gros parasite rond.— 31. Division par segmentation dans la fièvre quotidienne. — 32. Gonflement et décoloration de l'hématie sous l'influence du parasite de la fièvre tierce. — 33. Déformation d'un globule rouge renfermant le parasite. — 34. Destruction du globule par un parasite amœboïde dans la quotidienne. 35. Amibe pigmentée à la périphérie avec des pseudopodes et deux vacuoles. — 36. Corps flagellé coloré à l'état frais. — 37 et 38. Corps ronds hypertrophiques de la tierce. — 39. Forme particulière de segmentation. — 40. Segmentation avec du pigment central dans la fièvre tierce. — 41. Segmentation avec le pigment disséminé dans la tierce. — 42. Segmentation dans la pernicieuse. — 43. Formation des croissants dans la tierce automnale. — 44. Croissant endoglobulaire avec une vacuole à droite et du pigment au milieu sous forme de karyokinèse. — 45. Formation de croissants (?) par vacuole excentrique dans l'automnale pernicieuse. — 46. Croissants très courbes dans un autre cas semblable. — 47. Croissants ordinaires à vacuole et pigment central. — 48. Corps ovalaire avec le pigment sous formes de mitose; 48. *a* Deux corps ovalaires formant un croissant avec le pigment rapproché du point de contact (division ?).

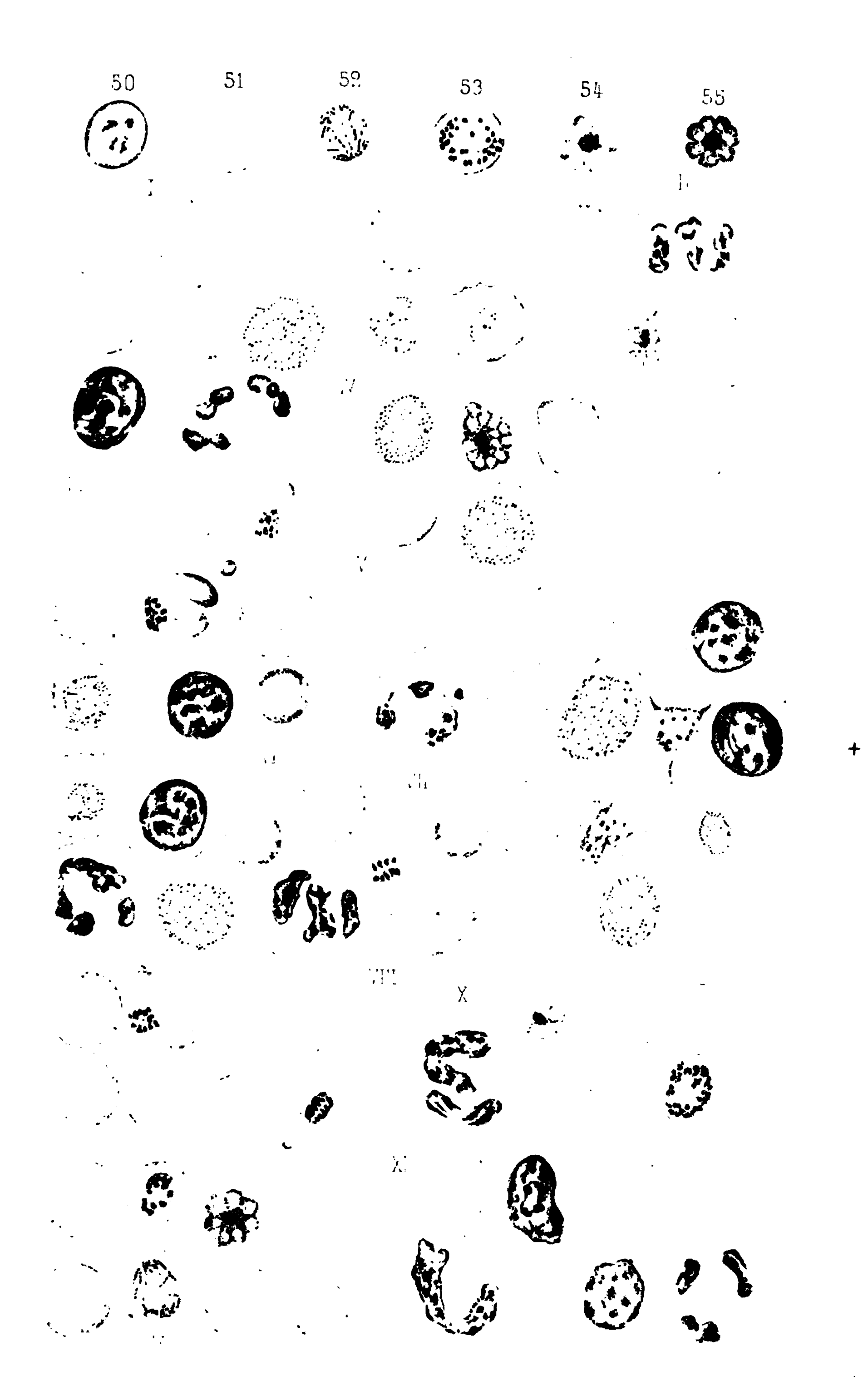
PLANCHE V

49. Hématie atrophiée cuivrée avec un corps rond dans une fièvre pernicieuse. — 50. Corps rond à pigment grossier, produisant une atrophie de l'hématie dans la quarte. — 51. Hématie normale. — 52. Corps rond endoglobulaire avec le pigment disposé sous forme de bâtonnets. — 53. Corps rond au pigment grossier en diplo. — 54. Segmentation endoglobulaire en marguerite (quarte). — 55. Corps segmenté libre (quarte).

DU SANG PROVENANT DE CERTAINES FORMES DE PALUDISME

Nous avons choisi plusieurs cas pour chaque type fébrile et nous avons dessiné 8-9 éléments contenus dans le sang, savoir : les globules rouges égaux ou inégaux selon le cas; les leucocytes poly- et mononucléaires ont été représentés seulement dans les cas où ils étaient multipliés et en fait de parasites les plus fréquemment observés par nous.


1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
30a
21
22
23
24
25
30b
26
27
28
29
30
48a
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49


50
51
52
53
54
55
X

I

Représente un cas de fièvre quotidienne hivernale dans lequel le sang a été examiné avant l'accès et qui présente une différence de volume des hématies. Les unes sont moins volumineuses qu'à l'état normal, d'autres sont plus grosses au contraire, et teintées de bleu (hématies chromatiques); des globules blancs polynucléaires et mononucléaires multipliés; les parasites sont parfois volumineux, extraglobulaires, finement pigmentés.

II

Un cas de fièvre quotidienne automnale : Les globules rouges peu modifiés; des formes irrégulières pâles provenant de la destruction des leucocytes; un grand nombre de parasites, dont les uns libres sont très petits et pauvres en pigment, tandis que les autres sont encore plus petits, mais inclus à l'intérieur des hématies. On observe encore des formes en voie de division; les unes libres en rosettes, les autres présentant une division irrégulière à l'intérieur des hématies.

III

Un cas de fièvre typho-palustré pernicieux, observé pendant l'automne : Globules rouges peu modifiés, les uns sont plus petits qu'à l'ordinaire; pas de leucocytose. Les parasites sont parfois sphériques, endoglobulaires, finement pigmentés et les globules qui les contiennent sont atrophiés; d'autres fois ils affectent la forme de croissants, inclus à l'intérieur des globules rouges qui sont par là devenus crénelés et allongés; quelques croissants sont libres et très courbes.

IV

Un cas de fièvre quotidienne hivernale : Globules rouges égaux pour la plupart; les leucocytes sont peu multipliés, mais on y distingue certaines formations irrégulières, pâles, qui correspondent à des noyaux modifiés de leucocytes polynucléaires. Les parasites sont variables : les uns sont sphériques, endoglobulaires, finement pigmentés, tandis que les globules qui les contiennent sont crénelés et hypertrophiés; d'autres sont oblongs, libres, finement pigmentés; les rosettes libres à 9 lobes s'y retrouvent aussi.

V

Un cas de fièvre quotidienne printanière : Globules rouges de volume variable et en partie colorés d'une manière différente; ces leucocytes sont multipliés, surtout les mononucléaires; les parasites sphériques sont volumineux et finement pigmentés, ou bien plus petits avec du pigment et de minces prolongements (flagella).

VI

Un cas de fièvre tierce hivernale : Globules rouges de volume très différent; il existe plusieurs petits globules de 4-5 μ de diamètre; les globules qui contiennent les parasites sont un peu augmentés de volume, pâles, crénelés; les leucocytes polynucléaires sont très multipliés; ils possèdent, en partie, des noyaux fragmentés, les mononucléaires sont moins multipliés. Les parasites sont ronds, endo- et extraglobulaires, finement pigmentés, ou bien ils affectent la forme de croissants volumineux et libres.

VII

Un cas de fièvre tierce printanière : Leucocytes non multipliés, globules rouges de volume différent, les uns volumineux et teintés un peu en bleu (hématies chromatiques), d'autres sont fusiformes. Des parasites sphériques endoglobulaires, à mesure qu'ils grandissent, les hématies s'hypertrophient, deviennent crénelées; certains parasites sont libres, petits et peu pigmentés.

VIII

Un cas de fièvre tierce automnale : Globules rouges égaux, leucocytes non multipliés; parasites en croissant, en ovales ou bien libres.

IX

Un cas de fièvre quarte hivernale : Inégalité de volume des hématies, les unes sont volumineuses, teintées un peu en bleu; les parasites sphériques endoglobulaires possèdent un pigment grossier et provoquent une atrophie uniforme de l'hématie; d'autres fois le pigment se trouve disposé sous forme de bâtonnets. On observe encore des formes en rosace, endoglobulaires, à 5-6 lobes et pigmentées au centre.

X

Un cas de fièvre quarte printanière : Globules rouges modifiés, leucocytes polynucléaires peu multipliés; parasites ronds, endoglobulaires à pigment grossier; il y en a aussi des formes en rosace à 5-6 lobes.

XI

Leucocytémie sur un fond paludique : Diminution marquée dans le nombre des hématies; leucocytes très multipliés, savoir : leucocytes polynucléaires, pourvus souvent de noyaux fragmentés, leucocytes mononucléaires et éosinophiles. Le parasite de la malaria n'a pu y être découvert.

III

MYÉLITE DIFFUSE AIGUE EXPÉRIMENTALE

PRODUITE PAR L'ÉRYSIPÉLOCOQUE

Par M. H. BOURGES

(TRAVAIL DU LABORATOIRE DE M. LE PROFESSEUR STRAUS)

L'étude des maladies nerveuses, provoquées par les bactéries ou leurs poisons, est entrée depuis quelque temps dans la voix expérimentale. Les paralysies diphtériques obtenues chez le chien [1], les myélites causées par le bacterium coli commune [2], les amyotrophies déterminées par le streptocoque [3] chez le lapin, sont autant de résultats qui encouragent à persévérer dans cet ordre de recherches et à compléter par des faits nouveaux les notions déjà acquises.

Nous avons obtenu une myélite diffuse aiguë par inoculation au lapin d'un érysipélocoque à virulence très atténuée; et les constatations cliniques et anatomiques que nous avons faites ont suffisamment différé des résultats antérieurs pour nous autoriser à rapporter ce cas dans tous ses détails.

Au commencement du mois d'avril 1892, nous avions à notre disposition des cultures d'un érysipélocoque qui, après

1. Roux et Yersin. *Contribution à l'étude de la diphtérie* (2e mémoire) : *Annales de l'Institut Pasteur*, n° 6, juin 1889, p. 273.
2. Gilbert et Lion. *Des paralysies produites par le bacille d'Escherich : Comptes rendus de la Soc. de biologie*, 13 février 1892.
3. H. Roger. *Atrophie musculaire progressive expérimentale. — Comptes rendus de l'Académie des Sciences*, 26 octobre 1891, et *Annales de l'Institut Pasteur*, n° 6, juin 1892, p. 436.

avoir perdu sa virulence, était, par ensemencements successifs dans du sérum de lapin, de nouveau devenu virulent au point de tuer un lapin en quatre jours par inoculation dans le tissu cellulaire sous-cutané. Deux mois après, sa virulence avait encore considérablement diminué ; il ne produisait plus, en injection dans le sang aux doses de 2 à 3 cc., qu'un amaigrissement passager des animaux en expérience et ne donnait lieu, en injection sous-cutanée à la dose d'1 cc., qu'à une rougeur très circonscrite qui durait à peine vingt-quatre heures. Parmi les animaux ainsi inoculés dans l'espoir de rendre à nouveau sa virulence à ce streptocoque, il se trouva un lapin qui fut atteint de myélite aiguë. Il avait reçu le 4 avril 3 cc. de cette culture dans le tissu cellulaire, et 1 cc. dans la veine marginale de l'oreille. La réaction locale fut à peine sensible, mais deux jours après l'animal commença à traîner le train postérieur, et le 9 avril (5 jours après l'inoculation) il était atteint d'une paraplégie complète, accompagnée de diarrhée, avec paralysie des sphincters de la vessie et du rectum. L'animal maigrit rapidement, mais ce furent surtout les muscles du train postérieur qui furent particulièrement émaciés. Le lapin mourut le 19 avril (15 jours après l'inoculation); la paraplégie resta complète jusqu'à la fin; dans les derniers jours il se fit à la fesse droite une eschare qui atteignit rapidement les dimensions d'une pièce de 2 francs.

A l'autopsie, le foie, les reins étaient de couleur rouge sombre, fortement congestionnés. La rate au contraire était petite; les poumons paraissaient sains. La moelle ne présentait d'anomal qu'une friabilité plus grande qu'à l'ordinaire au niveau du renflement lombaire; elle fut conservée, ainsi que le cerveau, dans le liquide de Müller. Les nerfs, qui paraissaient sains, furent examinés aux quatre membres; quelques-uns furent placés dans l'acide osmique. Les muscles du train postérieur étaient d'une teinte jaune pâle, particulièrement atrophiés : des fragments musculaires furent conservés dans le liquide de Müller. Le sang du cœur ensemencé dans du bouillon ne donna pas de culture de streptocoque.

Voici les résultats que donna l'examen histologique des pièces [1].

Examen de la moelle a l'état frais. — Par la dissociation des fragments de cette moelle fraîche pris à différents niveaux et colorés au picro-carminate d'ammoniaque, on constate qu'au niveau du renflement lombaire seul, particulièrement dans le cordon latéral gauche et dans les cordons postérieurs, se voient des corps granuleux en grande quantité.

Les cellules nerveuses retrouvées dans les fragments dissociés sont presque toutes réfringentes ou vacuolaires ; leurs noyaux sont alors mal colorés. Cette altération des cellules nerveuses se retrouve dans toute la hauteur de la moelle, mais d'une façon plus constante au niveau du renflement lombaire.

Examen de la moelle durcie. — Les coupes ont été colorées au picro-carminate d'ammoniaque, et toujours comparées à des coupes de moelle saine de lapin faites au même niveau.

Renflement cervical. — Les altérations portent presque exclusivement sur la substance grise. Les cellules nerveuses des cornes antérieures paraissent, à un faible grossissement, avoir diminué de nombre de plus de moitié. Dans les deux cornes antérieures il y a à peine une ou deux cellules pouvant être considérées comme normales.

Les altérations des cellules nerveuses étudiées à un fort grossissement (7 de Vérick) présentent les aspects suivants : tantôt la cellule est arrondie, sans prolongement ; elle se colore mal : son protoplasma reste clair, réfringent, rosé ; le noyau est peu coloré ou ne se voit plus. Tantôt le corps cellulaire est creusé de vacuoles réfringentes ; les prolongements se colorent mal ou ont disparu ; les noyaux sont peu apparents.

Les cellules nerveuses des cornes postérieures paraissent également moins nombreuses qu'à l'état normal. Leur protoplasma est aussi déformé, se colore mal ou se creuse de vacuoles. Les noyaux de la névroglie se voient en beaucoup moins grand nombre qu'à l'état normal. Les cordons de la substance

1. Je tiens à remercier bien vivement mon cher maître M. A. Gombault qui a eu la bienveillance de me donner ses conseils autorisés pour toutes ces recherches.

blanche sont à peu près intacts; cependant on constate de temps à autre, au centre d'un tube nerveux, un cylindraxe très gros, mal coloré, d'aspect vitreux.

Les modifications vasculaires sont peu sensibles. On peut noter cependant que dans la substance grise les orifices des vaisseaux sont souvent oblitérés par des blocs jaunâtres réfringents et qu'on rencontre quelques amas de globules rouges en dehors des vaisseaux.

Région dorsale. — Les altérations restent encore localisées à la substance grise.

Les cellules nerveuses sont beaucoup moins nombreuses qu'à l'état normal. C'est leur dégénérescence vacuolaire qui domine ici; on rencontre des espaces clairs, circulaires ou à contours polycycliques, généralement sans noyau, quelquefois avec un noyau mal coloré, représentant les vestiges de cellules complètement dégénérées. Les cellules des cornes postérieures sont atteintes au même degré que celles des cornes antérieures. Au milieu de la substance grise on rencontre fréquemment des cylindraxes gonflés et mal colorés. Les cellules de la névroglie sont parfois vacuolaires, les noyaux colorés sont beaucoup moins abondants qu'à l'état normal, la disposition fibrillaire est moins nette.

Dans les cordons de la substance blanche, plusieurs tubes nerveux ne sont ni bien nets ni bien dessinés. Les cylindraxes sont souvent hypertrophiés et pâles.

Les modifications vasculaires sont devenues très marquées à la région dorsale. Les vaisseaux sont nombreux et très apparents, pleins de sang, surtout dans les cornes postérieures, et l'on constate de fréquentes extravasations sanguines dans la substance grise.

Renflement lombaire. — Lorsqu'on examine les coupes faites à ce niveau à un faible grossissement, on est frappé tout d'abord de ce qu'elles se colorent mal, même après un séjour de 36 heures dans du picro-carminate d'ammoniaque faiblement étendu d'eau. On remarque en outre qu'il est assez difficile de distinguer à première vue la substance grise, de la substance blanche. On voit que toute la surface de la coupe est criblée de cercles clairs, contenant des débris de corps

granuleux; l'extrémité de la corne postérieure droite est complètement détruite.

A un fort grossissement les cellules nerveuses sont à peine reconnaissables. Quelques-unes sont entièrement réfringentes et à peine rosées; d'autres sont complètement vacuolaires; mais la plupart ne sont plus représentées que par des espaces clairs à contenu grenu, avec ou sans noyau, conservant encore la forme de la cellule nerveuse. La substance grise est parsemée d'espaces clairs, arrondis, renfermant ou ayant renfermé des corps granuleux. Les noyaux de la névroglie ne se colorent plus; son aspect fibrillaire a complètement disparu et elle a pris l'apparence d'une masse amorphe jaunâtre.

La substance blanche est encore plus envahie par les corps granuleux. Dans la partie postérieure du cordon latéral droit et dans le cordon postérieur droit on voit de grandes cavités claires creusées par les corps granuleux, qui ont complètement détruit à ce niveau les fibres nerveuses et la substance grise de la corne postérieure. Au contraire la zone radiculaire postérieure gauche conserve un assez grand nombre de fibres nerveuses intactes. Partout ailleurs les cylindraxes ne se colorent plus ou bien sont très gros, grenus, rose pâle.

Les vaisseaux sont peu apparents, ils ne contiennent pas de sang.

Examen des racines rachidiennes. — Les racines antérieures et postérieures ainsi que les ganglions rachidiens se sont partout montrés normaux, sauf au niveau du renflement lombaire: dans cette région, les cylindraxes des racines antérieures sont gonflés, grenus, mal colorés; mais sur nos coupes cette lésion ne se constatait qu'au point où la racine antérieure côtoie le ganglion rachidien. La plupart des cellules nerveuses des ganglions lombaires sont vacuolaires. Elles se colorent peu, mais ont conservé leurs noyaux.

Examen des nerfs périphériques. — Les nerfs des membres antérieurs et postérieurs colorés au picro-carminate d'ammoniaque après séjour de 24 heures dans l'acide osmique ne présentent pas de lésions à la dissociation.

Dans les nerfs du membre postérieur droit, on trouve quelques tubes dont la myéline est fragmentée, mais en si

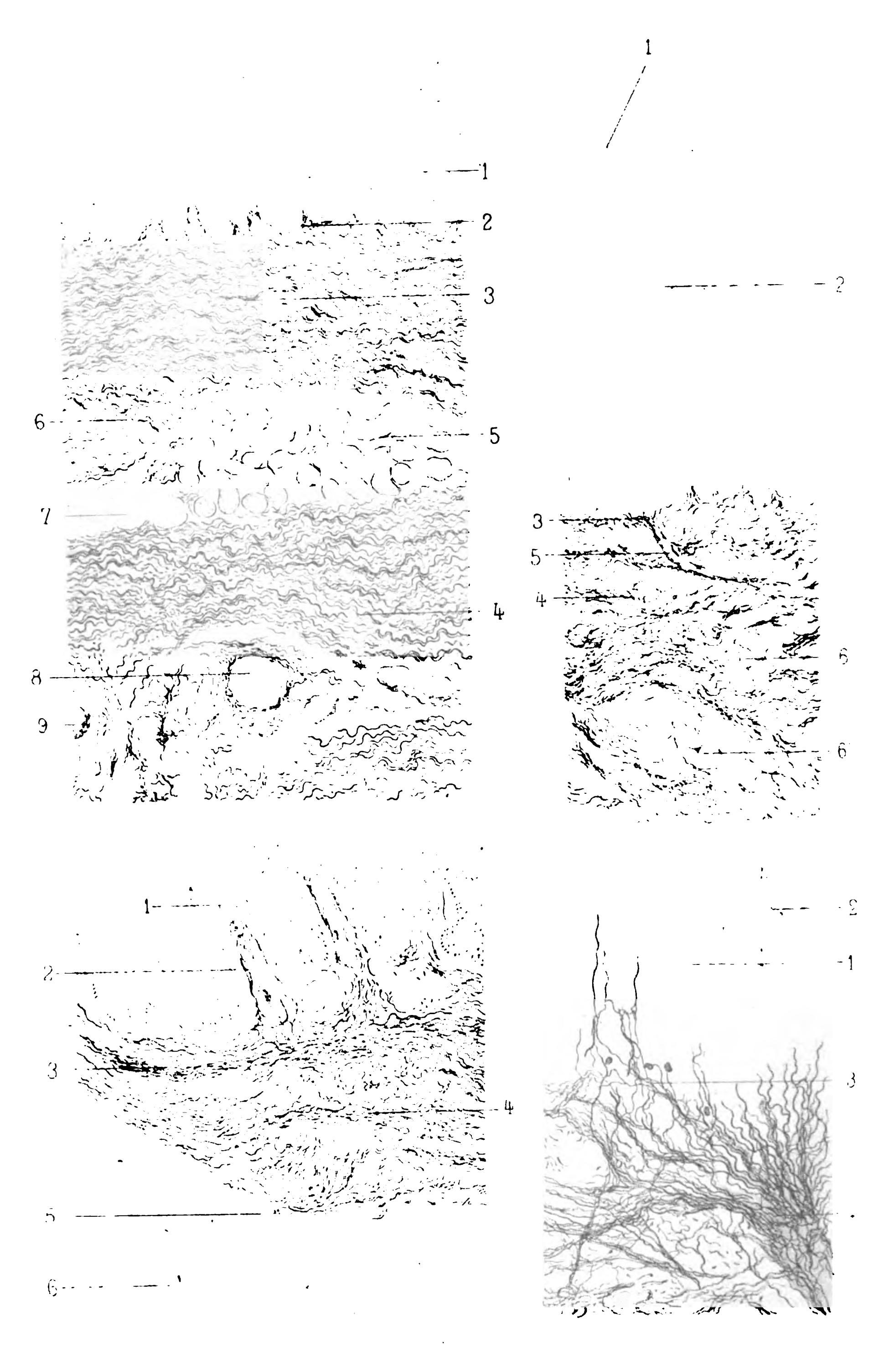
faible quantité, qu'on ne peut guère regarder cette modification comme pathologique.

Examen des muscles des membres. — Les muscles des quatre membres sont atteints de dégénérescence granulo-graisseuse, comme le prouvent les dissociations de fragments musculaires ayant subi l'action de l'acide osmique. L'altération est plus prononcée au niveau des membres postérieurs qu'aux membres antérieurs.

Sur des coupes transversales colorées au picro-carminate d'ammoniaque et à l'hématoxyline, on voit que les fibres musculaires sont beaucoup plus petites que celles des muscles de lapins sains, elles sont de dimensions inégales et beaucoup plus écartées les unes des autres que normalement. Il ne semble pas y avoir prolifération des noyaux.

En résumé, la maladie et les lésions que nous avons obtenues expérimentalement diffèrent sensiblement de ce qu'a décrit M. Roger[1]. Tous les cas qu'il a observés se traduisaient cliniquement par une atrophie musculaire progressive, accessoirement accompagnée de parésie, et étaient anatomiquement caractérisés par des dégénérescences des cellules nerveuses limitées aux cornes antérieures de la moelle. Dans le cas que nous venons d'étudier, il s'agit d'une myélite à corps granuleux ayant détruit presque entièrement la moelle au niveau du renflement lombaire, et ayant altéré les cellules nerveuses sur toute la hauteur de la moelle et dans toute l'étendue de la substance grise. Cette myélite avait produit une paraplégie complète du train postérieur, avec paralysie des sphincters et eschare fessière, accessoirement accompagnée d'atrophie musculaire des membres.

1. *Loco citato.*



… Masson, Éditeur
Karmatsk…
… Imp. … Paris

IV

CONTRIBUTION

A L'ÉTUDE DU TISSU ÉLASTIQUE

DANS LES

NÉOPLASIES FIBREUSES DE LA PEAU

Par M. le Dr J. SOFFIANTINI

(TRAVAIL DU LABORATOIRE D'HISTOLOGIE DU COLLÈGE DE FRANCE)

PLANCHE VI

INTRODUCTION[a]

Nous ne parlerons ici ni de l'origine du tissu élastique (1) ni de sa nature chimique (2), ni du grand rôle que joue ce tissu dans l'économie, rôle mis en lumière particulièrement par les recherches de Eulenberg (3), de Henle (4), Treitz (5), Bandlin (6), Czermak (7), Renaut (8), Tomsa (9), Unna (10),

(a) Je tiens, au début de ce travail, à exprimer ma reconnaissance à M. le Dr Darier, chef du laboratoire de la Faculté à l'hôpital Saint-Louis et répétiteur au Collège de France, qui a eu l'obligeance de me fournir des pièces et de me guider dans leur examen. Je dois remercier aussi M. Malassez, directeur du laboratoire d'histologie du Collège de France, pour le bienveillant accueil que j'ai trouvé auprès de lui. A ces noms je dois ajouter ceux de MM. Balzer, Dujardin-Beaumetz, Durand-Fardel, Dureau, Mathias Duval, Feulard, Guelpa, Hallopeau, Oehl, Jeanselme, Jullien, Labat, Morax, de Pietra Santa, Quinquaud, Retterer, Scarenzio, Schwimmer, Todar Gehi, Zoja, qui, en nous offrant leurs mémoires, ou en nous procurant des matériaux d'étude, ont bien voulu nous aider dans cette tâche. Qu'ils aient ici le témoignage de notre reconnaissance, de même que S. Exc. C. Ressman, ambassadeur de S. M. le roi d'Italie.

Ranvier (11), Balzer (12), Blasko (13), Robin et Retterer (15), Virchow (16), G. Martinotti (17) et tout dernièrement par Zenthofer (18) dans son travail sur la topographie du tissu élastique.

Des recherches de ces observateurs, dont la liste est bien loin d'être complète, il résulte que nos connaissances sur la topographie de ce tissu dans notre organisme ont beaucoup progressé depuis une vingtaine d'années. Malheureusement nous ne pouvons pas affirmer la même chose au sujet des altérations du tissu élastique; si nous trouvons dans la littérature de ces derniers temps quelques observations relatives à cette question, elles sont bien loin de nous donner des renseignements précis sur la pathologie de ce tissu. Nous devons chercher particulièrement la cause de cette lacune dans le fait que, pendant que la technique microscopique a fait de grands progrès pour ce qui a trait aux autres tissus, aux autres éléments histologiques, il n'en a pas été ainsi pour le tissu élastique jusque dans ces derniers temps. Néanmoins il serait injuste d'oublier que M. Balzer avec sa méthode (19) a efficacement contribué à la solution du problème, laquelle est maintenant entrée dans une nouvelle phase. Et nous verrons tout à l'heure combien la méthode employée par nous met bien en évidence les manchons élastiques des glandes sudoripares décrits par M. Balzer. Mais les solutions de potasse (méthode de Balzer) ont une action trop active et Unna (20), qui a proposé une méthode analogue fondée sur la digestion artificielle reconnaît que sa méthode, aussi bien que celle de Balzer, a le grand inconvénient que, par le gonflement et la destruction partielle du tissu collagène, la position primitive des fibres élastiques est complètement changée.

Unna a recommandé encore une autre méthode (21) basée sur la propriété qu'aurait l'acide osmique de fixer certaines substances colorantes sur les fibres élastiques. Cette méthode a quelque analogie avec celle de Lustgarten (22), à raison de l'acide osmique, qui entre dans le liquide de Flemming employé pour le durcissement des pièces. Une méthode qui s'éloigne quelque peu des précédentes a été proposée par Herxheimer (23), lequel colore les fibres élastiques en pro-

voquant la formation d'une laque d'hématoxyline avec un sel de fer. Dans ces derniers temps le Dr C. Martinotti (24) proposa une méthode fondée sur la propriété spéciale qu'a l'acide chromique de fixer fortement sur les fibres élastiques la safranine qui prend une couleur noirâtre. Une autre méthode encore basée sur l'emploi de la safranine a été proposée par Mibelli (25) en 1890 méthode à laquelle a renoncé dernièrement son auteur lui-même à cause de la difficulté d'avoir une safranine entièrement pure. A toutes ces méthodes le Dr G. Martinotti (26) en a ajouté une autre, en se basant sur la propriété qu'a le tissu élastique de s'imprégner de sels d'argent, comme l'avait déjà observé Recklinghausen (27) et comme le rapporte Kölliker (28). Adler (29) a déjà utilisé cette propriété pour quelques études. Virchow (30) et Junge (31) ont aussi observé que dans l'argyrie généralisée, et dans celle de la conjonctive, il se forme un dépôt d'argent sur les fibres élastiques, et Blasko (32) a profité de ce fait dans des cas d'argyrie locale de la main, pour faire une étude de ces fibres. Nous devons aussi mentionner une communication faite sur la même question par G. Lewin (33). Ce dernier, étant admise la possibilité de la formation d'un dépôt de sels d'argent sur les fibres élastiques, soutient, avec quelques arguments à l'appui, que le réticulum spécial que l'on observe dans les taches de la peau des ouvriers qui travaillent l'argent est dû au dépôt de celui-ci dans les voies lymphatiques. Mais la multiplicité même de ces méthodes, que nous venons d'indiquer très brièvement, démontre à elle seule leur insuffisance.

Dans ses deux dernières années, Taenzer (34) a proposé une méthode de coloration des fibres élastiques qui semble l'emporter sur toutes les autres méthodes. La première mention que nous avons pu recueillir sur cette méthode se trouve dans une communication faite par Unna (35), et la formule donnée par cet auteur était la suivante (α) :

Orcéine	0gr,5
Alcool absolu	40 gr.
Eau distillée	20 —
Acide chlorhydrique	XX gouttes.

On devait laisser les coupes dans cette solution pendant douze

à vingt-quatre heures. Mais l'orcéine fournie par le commerce n'est probablement pas toujours identique. Par conséquent on a observé (36), comme l'avait déjà fait M. Darier, que la coloration était souvent trop intense avec cette formule. Unna même a reconnu ce fait, lorsqu'il a apporté à la première formule la modification suivante (β) :

Orcéine.	0,1	Acide chlorhydrique pur	0,1
Alcool à 95°.	20	Alcool à 95°.	20
Eau distillée.	5	Eau distillée.	5

On devait faire de ces deux solutions des mélanges dans lesquels on laissait les coupes à colorer.

Mais la préparation de ces mélanges, qui ont été dernièrement employés aussi par M. Mibelli (37), comme nous venons de le dire tout à l'heure, demande toujours un temps relativement long. C'est pour remédier à cet inconvénient que, après de nombreux essais par nous faits pour la coloration des coupes de tissus normaux et pathologiques, nous sommes parvenu à réduire la méthode de Taenzer à sa plus simple expression.

Dans un petit godet nous mettons de la formule β : neuf gouttes de la solution à l'orcéine, et douze gouttes de la solution à l'acide chlorhydrique, et en même temps les coupes à colorer. Dans l'espace d'un quart d'heure à une demi-heure au plus, la coloration est parfaitement réussie. On retire les coupes; on les décolore avec de l'alcool ordinaire si par hasard la coloration est trop intense ; ou bien on prolonge un peu leur séjour dans l'orcéine, si la coloration est insuffisante; ensuite on les déshydrate avec l'alcool ordinaire et l'alcool absolu ; on les éclaircit avec l'essence de girofle, qui est enlevée soit avec du papier à filtrer, soit avec du xylol, et enfin on les monte dans le baume du Canada au xylol.

Avec cette méthode les fibres élastiques et les faisceaux de ces fibres avec leurs bords nettement accusés, leur trajet plus ou moins onduleux, leur contour obscur et leur centre clair, prennent une coloration noir violacé, quelquefois noir tabac, cette dernière surtout, lorsqu'on les examine à la lumière artificielle (du gaz avec albo-carbone). Les faisceaux

du tissu conjonctif prennent une teinte violacée. Avec une teinte plus faible se présente le corps papillaire, tandis que le corps muqueux de Malpighi se colore plus fortement pour la raison, peut-être, des granulations pigmentaires de ce stratum de la peau. Nous nous trouvons par conséquent en présence d'une substance qui a une affinité particulière pour le tissu élastique.

Mais nous ne nous en sommes pas tenu à cette méthode de coloration; pour l'étude aussi complète que possible de nos pièces, nous avons fait toujours parallèlement la coloration de quelques coupes avec le picro-carminate de Ranvier, avec le carmin à l'alun, et avec l'hématoxyline et l'éosine. Il va sans dire que ces dernières colorations avaient pour effet de colorer les noyaux (carmin à l'alun), ou de donner une coloration d'ensemble (picro-carminate).

Nous avons dit plus haut que la pathologie du tissu élastique est toute à faire. En effet, si l'on exclut quelques mémoires parus dans ces dernières années, particulièrement ceux de Cornil (38), de Schwenninger et Buzzi (39) (40), de Unna (41), de Mibelli (42), de Hoffa (43), de Méry (44), etc., nous voyons que dans presque tous les chapitres de la dermatologie en général, et dans les observations que nous avons étudiées en particulier, on parle des altérations de tous les autres tissus, à l'exception du tissu élastique.

Nous diviserons notre étude en quatre chapitres; dans le premier nous étudierons la sclérodermie, dans le deuxième l'éléphantiasis, dans le troisième le molluscum, et enfin dans le quatrième la chéloïde. Nous ajouterons à la fin une bibliographie, qui, disons-le tout de suite, sera bien loin d'être complète, mais qui suffira à montrer que la plupart des auteurs n'ont pas étudié le point spécial qui nous occupe, ou bien l'ont seulement effleuré. De la bibliographie nous exclurons pour le moment toute la série des traités des maladies de la peau.

Quant à notre technique, les pièces de la chéloïde ont été fixées par le liquide de Müller, et ensuite incluses dans la celloïdine; pour toutes les autres pièces le durcissement a été obtenu avec l'alcool, et l'inclusion a été faite dans la gomme.

Les coupes ont toujours été faites avec le microtome de Roy, perfectionné par M. Malassez (45). Leur épaisseur a varié de $\frac{1}{50}$ à $\frac{1}{100}$ de μ. Les dessins ont été faits par M. Karmanski; j'ai indiqué pour chacun d'eux à quelle échelle de grossissement ils ont été exécutés.

I

SCLÉRODERMIE

Les pièces proviennent de l'autopsie d'une femme âgée de 35 ans environ, chez laquelle la sclérodermie, ayant commencé par les doigts et les mains, avait plus tard gagné la face en même temps que les membres inférieurs. Cette femme a été soignée à l'hôpital Saint-Louis, et elle est morte d'une maladie intercurrente.

Avant d'étudier les préparations provenant de ce cas, nous avons fait l'examen de coupes de peau normale de la même région d'un autre sujet, c'est-à-dire de la paume de la main, éminence thénar. Nous avons vu que le tissu élastique, qui forme dans les papilles et dans le corps papillaire un réseau serré à fibrilles très fines, se dispose dans le derme proprement dit en faisceaux de fibres un peu plus grosses, circonscrivant des aréoles, dans lesquelles sont les faisceaux fibreux. Le squelette élastique de cette peau normale est en somme constitué par un réseau assez lâche, dont les mailles ont *à peu près* les mêmes dimensions en tout sens.

A la limite de l'hypoderme on voit entre les glomérules des glandes sudoripares et les lobules adipeux, les cônes fibreux de la peau munis de fibres élastiques abondantes et assez fortes ayant la direction générale des faisceaux conjonctifs de ces cônes, c'est-à-dire plus ou moins obliquement ascendantes. L'hypoderme dans cette région (éminence thénar) contient peu de graisse et l'on voit au-dessous un tissu conjonctif lâche avec des fibres élastiques grosses et relativement peu abondantes, tissu qui relie la peau à l'aponévrose sous-jacente.

La figure A, pl. IV représente une coupe perpendiculaire à la surface de la peau sclérodermique prise exactement dans la même région; on trouve, en allant de haut en bas, la couche épidermique, puis le derme.

L'*épiderme* a sa couche la plus superficielle (couche cornée) peut-être un peu épaissie, étant donné que le malade ne pouvait guère mouvoir ses mains pour travailler. Au-dessous le corps muqueux, séparé de la couche cornée par le stratum lucidum de Oehl, qu'on voit très bien en certains points, est à peu près normal. Cependant les papilles étant moins allongées que normalement dans cette région, les bourgeons interpapillaires sont un peu plus massifs.

Derme. — Il n'y a pas de différence apparente entre la couche superficielle ou corps papillaire, et le derme proprement dit. L'épaisseur du derme dans son ensemble, mesurée depuis la base des papilles jusqu'aux glomérules et au tissu adipeux, est certainement un peu diminuée, ce qui tient à un tassement, à une condensation du tissu du chorion. A première vue on dirait que celui-ci est formé uniquement de fibres élastiques, lesquelles, très abondantes dans les couches inférieures du derme, sont tellement augmentées en nombre dans les couches supérieures, que dans cet endroit la structure essentiellement conjonctive du derme ne peut pas être saisie, (fig. A, 3). Ce n'est que dans quelques petits espaces laissés très rarement par l'écartement des fibres élastiques, qu'on voit les faisceaux du tissu conjonctif. Dans les couches plus superficielles du derme, les fibres élastiques sont encore très nombreuses, mais un peu plus fines, et pénètrent dans les papilles. La disposition et la conformation des fibres élastiques dans les différentes couches du derme sont tout à fait particulières. On les voit former dans les couches supérieures du derme, ainsi que dans les couches inférieures, de vrais faisceaux comme des rubans ondulés très larges et tous dirigés presque parallèlement à la surface. De ces faisceaux se détachent d'un côté et de l'autre des faisceaux plus petits, qui s'anastomosent de manière très différente avec d'autres faisceaux qu'ils rencontrent sur leur chemin.

La limite du derme et de l'*hypoderme* est moins nette que

normalement. Le tissu élastique se retrouve en effet au dessous des glomérules et des lobules adipeux avec une apparence à peu près analogue à celle qu'il a au-dessus. Les faisceaux élastiques sont moins serrés que dans le derme. Ils sont entrelacés entre eux, et avec les faisceaux du tissu conjonctif, et on voit les surfaces de leurs sections obliques ou transversales sous forme de figures très bizarres, et rappelant quelquefois les figures des corpuscules osseux.

Les gros vaisseaux de l'hypoderme (fig. A, 9) ont leur paroi adventice épaissie et munie de nombreuses fibres élastiques qui leur forment une couronne; il y a également un épaississement marqué de l'endartère.

Les nerfs de cette région (fig. A, 8) sont également entourés de fibres élastiques tassées.

Tout récemment le D[r] Hoffa aurait trouvé les fibres élastiques du chorion normales dans un cas de sclérodermie (47) tandis que l'observation de Méry (48) vient, au contraire, à l'appui de notre thèse.

En résumé l'étude de la peau sclérodermique nous montre dans toutes ses couches un tissu élastique d'une abondance extrême, surtout dans le derme proprement dit; il est composé de faisceaux épais, ondulés, et de bandes principalement parallèles à la surface, si abondantes qu'elles masquent le tissu fibreux. Nous ne pouvons dire s'il y a simple tassement par une condensation consécutive à l'atrophie du tissu non élastique, ou bien néoformation du tissu élastique. La richesse de la couche hypodermique en faisceaux élastiques nous paraît cependant plaider en faveur d'une néoformation.

II

ÉLÉPHANTIASIS DES ARABES

Les pièces que nous avons eues à notre disposition ont été recueillies par M. Darier, qui a eu l'obligeance de nous les communiquer.

Elles proviennent d'une femme âgée de 49 ans, morte dans

le service de M. Fournier le 1er octobre 1887. Très peu intelligente, elle n'a pu donner que peu de renseignements sur ses antécédents. Elle n'a jamais quitté la France; il y a deux ans, elle a eu aux jambes, et six mois après au bras gauche, une série de poussées érythémateuses à la suite desquelles l'enflure augmentait. La circonférence de la cuisse mesurait 97 centimètres à sa partie moyenne. Elle est morte de broncho-pneumonie suppurée.

M. Darier, qui a fait l'autopsie, a trouvé de l'endocardite végétante, et des traces de phlébite ancienne dans les veines correspondant aux membres malades.

Les morceaux de peau examinés par nous proviennent de la face externe de la jambe, où le derme à l'œil nu présente une épaisseur de près d'un centimètre.

Examen microscopique. — Nous avons fait préalablement des études sur la peau de la jambe de femmes à peu près de même âge, employant toujours les mêmes méthodes que nous avons employées pour les autres cas. Les coupes au microtome de 1/50 de millim. ont été faites perpendiculairement à la surface de la peau. En examinant les coupes de la peau éléphantiasique, en allant de la superficie vers la profondeur, nous voyons l'épiderme quelque peu épaissi tout en offrant la succession de ses couches normales : la couche cornée, le stratum lucidum de Oehl, le stratum granulosum et le corps muqueux de Malpighi. Les papilles sont hypertrophiées, allongées, les unes coniques, les autres globuleuses.

On ne trouve le derme avec sa structure normale qu'à la distance de 4 millimètres et demi de la base des papilles.

Le tissu existant entre l'épiderme et le derme, est tout entier le résultat d'une néoformation.

Nous n'y voyons que très peu de fibres élastiques très fines et probablement néoformées, qui longent les vaisseaux.

Cette couche néoformée présente des fibres connectives denses, parallèles entre elles et à la surface de la peau, et qui, sur nos coupes montées au baume, sont très rapprochées les unes des autres, et coupées perpendiculairement à leur direction par des vaisseaux embryonnaires, qui les traversent de bas en haut jusqu'aux papilles. Ces vaisseaux sont accompagnés

de faisceaux de fibres connectives, qui ont la même direction. La charpente de la néoformation fibreuse présente donc deux ordres de faisceaux : les uns, très abondants, parallèles à la surface de la peau; les autres, moins nombreux, accompagnant les vaisseaux depuis le derme jusqu'aux papilles.

Le tissu qui compose cette couche était très œdémateux et succulent à l'état frais; il a subi une condensation sous l'influence des réactifs (alcool, baume, etc.).

La couche qui représente le derme primitif nous offre un réseau de fibres élastiques semblable à celui qu'on trouve à l'état normal. La direction des fibres élastiques est plus particulièrement transversale, et par conséquent parallèle à la surface de l'épiderme.

Sur la coupe représentée (pl. VI, fig. B, 5) on voit une partie d'un muscle qui appartenait probablement à un poil, qui a disparu, et qui, comme d'ordinaire, a une direction oblique. Son extrémité superficielle se termine en un bouquet de fibres élastiques, qui en forment le tendon. Cette disposition est connue et a été déjà figurée par MM. Martinotti (49) et Zenthœfer (50).

Le point de la préparation où se trouve ce muscle a été représenté à un plus fort grossissement dans la fig. C.

La ligne qui sépare la couche néoformée de la couche dermique, examinée à un faible grossissement, est légèrement ondulée; avec un objectif plus fort on voit que les fibres élastiques, venues du derme, s'y terminent par des extrémités libres souvent après avoir présenté une disposition sinueuse, ou en vrille, comme si elles étaient détachées de leur point d'insertion normal. On voit encore quelques fibres élastiques très fines se terminer par un renflement en forme de poire (fig. C, 3). Est-ce un état régressif des fibres élastiques, ou bien une néoformation? Nous ne pouvons nous prononcer.

En outre on constate que certaines fibres élastiques, très délicates et rectilignes, pénètrent dans la couche néoformée en accompagnant les vaisseaux jusqu'à une petite distance des papilles. Elles sont du reste très rares, et l'on n'en voit pas sur le point de la préparation qui a été figuré. On a peut-être là une néoformation de fibres élastiques.

Dans les couches plus profondes du derme les faisceaux du tissu élastique sont moins nombreux mais plus gros. Les glomérules des glandes sudoripares sont presque atrophiés; on en trouve très peu. Peut-être un grand nombre ont disparu, de même que les follicules pilo-sébacés.

Dans les couches de l'hypoderme on voit quelques faisceaux élastiques à direction ascendante.

Les vaisseaux sanguins de cette région présentent une hypertrophie de la tunique interne fortement colorée par l'orcéine; ou bien c'est la tunique moyenne ou l'adventice qui sont hypertrophiées.

En résumé nous avons dans ce cas d'éléphantiasis, entre la couche épidermique et le derme, une forte épaisseur de tissu conjonctif néoformé, traversé par de nombreux vaisseaux embryonnaires.

Cette particularité, si nous ne nous trompons, n'a jamais été décrite. Au-dessous de cette couche de néoformation, on retrouve la couche dermique présentant de nombreux faisceaux de tissu élastique, et près de la limite, entre le tissu néoformé et la couche dermique, la présence de ces corps en forme de poires au bout des fibres élastiques très fines.

III

MOLLUSCUM

Nous avons fait l'étude de divers molluscums, dont quelques-uns obtenus par la biopsie, et d'autres recueillis sur le cadavre.

Nous parlerons particulièrement d'un molluscum de la jambe, d'un molluscum du scrotum, d'un molluscum de la région sternale, et enfin d'un molluscum du dos.

a) Molluscum de la jambe.

Biopsie : Femme âgée de 35 ans environ, bien portante. Sur la face antérieure de la jambe gauche, tout près du genou on observe un petit molluscum pendulum de la grandeur d'un

petit pois. Sa surface est très légèrement mamelonnée, molle au toucher, de la couleur de la peau normale, très légèrement pigmentée. Elle n'en présente pas d'autres sur le corps. Le molluscum avec son pédicule excisé par M. Darier a été fixé avec l'alcool, puis inclus dans la gomme.

Examen microscopique : Les coupes faites dans une direction perpendiculaire à la surface, y compris aussi le pédicule, nous démontrent ce qui suit.

Épiderme : L'épaisseur est un peu moindre que dans l'état normal. Les bourgeons épithéliaux montrent, en quelques points, des cellules bien plus pigmentées que les cellules ordinaires de la couche génératrice de l'épiderme. Dans quelques préparations on voit ces bourgeons très longs, mais très minces, arriver jusqu'au milieu de la tumeur.

Derme : Les papilles sont en général petites et rares. Si en certains points elles sont assez développées, elles affectent cependant une grande irrégularité. Dans le derme qui est relativement mince, on voit des fibres élastiques pas trop abondantes, faibles, à direction particulièrement transversale, c'est-à-dire parallèle à la surface de la peau. Néanmoins on en voit aussi avec une direction perpendiculaire. Dans les couches plus superficielles les fibres élastiques sont peu ramifiées, mais en descendant elles grossissent en même temps qu'elles présentent plusieurs ramifications. On voit aussi des faisceaux relativement gros de fibres élastiques dans le centre de la tumeur; cependant il est important à noter que ces faisceaux ne présentent jamais les dimensions que nous avons vues dans la sclérodermie et dans la chéloïde. De ces faisceaux partent en rayonnant des fibres élastiques, qui arrivent aux couches plus superficielles du derme, et pénètrent dans les papilles, en s'y comportant de la manière que nous avons déjà vue. Mais certainement elles y sont moins nombreuses et moins régulièrement disposées en réseau qu'à l'état normal. Soit dans les couches centrales de la tumeur, soit dans les couches plus superficielles, partout où on voit des fibres élastiques, on observe des points noirs, qui semblent le résultat de sections de fibres élastiques, lesquelles presque partout ont une direction ondulée.

Les vaisseaux sanguins sont relativement nombreux dans les couches profondes de la tumeur. On voit aussi dans ces endroits quelques follicules pileux entourés de fibres élastiques.

b) Molluscum du scrotum.

Biopsie : Homme âgé de 38 ans, service de M. Legroux. La pièce nous a été remise obligeamment par M. Delanglade, interne des hôpitaux.

La tumeur du volume d'une noisette, assez dure au toucher, de la couleur de la peau, à surface bosselée, a été fixée avec l'alcool aussitôt après l'excision et nous a été remise pour l'examen le jour même (10 novembre 1892). Inclusion dans la gomme.

Examen microscopique : Les coupes faites dans une direction perpendiculaire à la surface de la peau nous démontrent que la tumeur est constituée dans le centre par un feutrage formé de tissu conjonctif tassé, parcouru par de nombreux vaisseaux sanguins de manière à rappeler l'aspect d'un angiome. On observe en outre des faisceaux de fibres musculaires lisses et de nombreuses fibres élastiques. Ces fibres élastiques représentées au centre de la tumeur par des faisceaux assez petits, entrelacés entre eux, partent en rayonnant et se portent en divergeant vers l'épiderme.

c) Molluscum de la région sternale.

Femme âgée de 52 ans, laveuse, entrée le 24 décembre 1892 dans le service de M. Fournier pour syphilis gommeuse du crâne et des vertèbres cervicales, avec hépatite gommeuse. Cette femme porte sur le devant de la région sternale une tumeur du volume d'un pois, pigmentée, à surface un peu mamelonnée. Cette femme ayant succombé à des accidents de pachyméningite, on enlève la tumeur avec le pédicule sept heures après la mort, et on l'a mise à durcir dans l'alcool. Inclusion dans la gomme.

Examen microscopique : Sur des coupes perpendiculaires à la surface nous voyons :

L'épiderme très pigmenté; on voit les cellules pigmen-

taires jusque dans les couches les plus superficielles du corps de Malpighi, par conséquent à la limite entre le stratum granulosum et la couche cornée.

Le corps papillaire ne présente rien de particulier. La tumeur est constituée par un soulèvement du derme, dans lequel se trouve une masse formée de tissu embryonnaire. En outre on trouve en pénétrant dans cette masse néoplasique un follicule pileux. Sur les différentes coupes qui ont atteint ce follicule on voit tantôt la glande sébacée, tantôt le poil lui-même entouré de ses gaines épithéliales. Les fibres élastiques du derme, très fines et très nombreuses, ont une direction ondulée et sont pour la plupart disposées parallèlement à la surface de la peau. Dans la masse embryonnaire, sur les coupes colorées à l'orcéine, on voit de mêmes des fibres élastiques très fines et ondulées.

d) Molluscum du dos.

La pièce provient du cadavre d'un homme âgé de 45 ans et a été recueillie à l'amphithéâtre de l'hôpital Saint-Louis. La tumeur, du volume d'une pièce de 2 francs, était plate, non pédiculée.

Examen microscopique : Même technique que pour les autres molluscums. Les coupes faites perpendiculairement à la surface de la peau démontrent : l'épiderme normal. Les couches superficielles du derme sont aussi presque normales; mais dans les couches inférieures du même derme on aperçoit des masses de cellules embryonnaires, du tissu conjonctif, des vaisseaux sanguins nombreux et du tissu adipeux. Les vaisseaux sont assez nombreux pour donner par place l'aspect d'un angiome. Ils sont dans la partie la plus épaisse de la coupe remplis de globules sanguins. Le tissu adipeux est très abondant et arrive quelquefois jusque dans les couches les plus superficielles du derme. Entremêlées à ces éléments on voit des fibres élastiques très fines et peu nombreuses, si nous les considérons à la périphérie, mais assez grosses et très abondantes au centre de la tumeur.

En somme, dans ces diverses tumeurs que nous avons réunies sous le nom de molluscum, nous avons eu affaire à

des néoplasmes, ou congénitaux, ou datant de la première enfance, composés des divers éléments de la peau, mais disposés irrégulièrement et en proportion anormale.

L'épiderme est de constitution à peu près normale, sauf la pigmentation, que nous avons dit être parfois extrêmement prononcée.

Dans les couches sous-épidermiques, tantôt c'est, comme dans le cas *a*, un tissu conjonctif fibreux, avec faisceaux élastiques, qui domine; tantôt ce sont des amas de cellules conjonctives, comme dans le cas *c*, donnant un tissu analogue à du sarcome; souvent il y a à la fois, et suivant les points, des portions fibreuses, des portions cellulaires, des amas de vaisseaux aussi abondants que dans un angiome, des lobules adipeux presque tout près de l'épiderme, et des faisceaux de fibres musculaires.

Ces divers éléments se combinent d'une façon variable pour constituer ces tumeurs.

Mais dans tous les cas, et c'est là ce qui nous intéressait et ce que nous relevons particulièrement, ces tumeurs contiennent des fibres élastiques en proportion variable. Ce sont, ou des trousseaux de fibres fines, serrées les unes contre les autres au centre de la tumeur, et divergeant vers les bords ou bien un réseau de fines fibres sans direction dominante. Même dans les amas cellulaires, ressemblant au tissu du sarcome, nous avons trouvé de fines fibres élastiques.

Donc dans les tumeurs congénitales du genre de celles qu'on appelle molluscum, le tissu élastique se trouve représenté, tandis qu'il fait défaut dans les sarcomes et fibromes d'origine récente, au moins d'après les cas que nous avons pu observer.

Nous ne pouvons pas quitter ce sujet sans citer le travail capital de M. Malassez sur les molluscums (51). Nous devons montrer auquel des groupes de molluscum, dont il a admis l'existence, se rapportent nos cas : c'est, bien entendu, au groupe des affections fibromateuses (molluscum pendulum, etc.), et à ce genre de tumeurs, communément décrites en Allemagne sous le nom de verrues molles ou charnues, qui ne sont autres que des nævi.

IV

CHÉLOIDE

Chéloïde de l'oreille gauche chez un malade du service de M. Besnier, opéré pour la deuxième fois après récidive par M. Lucas-Championnière le 20 novembre 1889.

Pièce due à l'obligeance de M. Darier. La tumeur avait un aspect réniforme, et mesurait 3 centimètres d'épaisseur, 6 centimètres de longueur, et 3 centimètres et demi de largeur. Le tissu était dur, ligneux, blanc à la coupe, devenait jaune à l'air. La peau pouvait être légèrement plissée à la surface, mais sa mobilité était extrêmement limitée. La couleur de la peau de la pièce détachée était normale, mais avec quelques taches couleur lilas; la tumeur présentait des bosselures peu marquées; elle était adhérente au lobule de l'oreille, et au cartilage de l'hélix.

Examen microscopique : La pièce durcie dans le liquide de Müller, on a fait l'inclusion dans la gomme, et on l'a coupée avec le microtome de M. Malassez. Les coupes ont l'épaisseur de $\frac{1}{50}$ de millimètre; examinée à un faible grossissement la préparation présente les altérations bien connues et propres à ce genre de tumeurs, c'est-à-dire une néoformation de tissu conjonctif, recouverte par la peau amincie.

Les couches épidermiques sont à peu près normales. Ayant fait de nombreuses coupes de la pièce en différents points dans lesquelles on trouve des parties de tissu normal et de tissu de la tumeur, nous pouvons ainsi faire une comparaison entre le tissu normal et le tissu pathologique.

La tumeur est développée dans le derme, dont une couche même, revêtue de son épiderme, se continue partout à la surface de la pièce. Aussi trouvons-nous sur toutes nos coupes, au-dessous de cet épiderme, une couche conjonctive en certains points très mince, munie de fibres élastiques, généralement parallèles à la surface.

Le point représenté dans la figure D, a été choisi vers le bord de la pièce, à l'endroit où le derme normal commence à s'amincir pour recouvrir le fibrome. En ce point les papilles sont encore conservées.

Sur une coupe perpendiculaire à la surface et prise au milieu de la tumeur, on voit, en allant du dehors en dedans, une couche épidermique d'abord, puis le derme extrêmement aminci. La ligne qui sépare ces deux parties est à peine ondulée; les papilles ont tout à fait disparu.

La portion cornée de la couche épidermique est très mince, tandis que presque toute la couche épidermique est formée par le corps muqueux. Les cellules épithéliales qui composent cette dernière portion, ne diffèrent en rien de celles de l'épiderme normal.

Sous l'épiderme on trouve :

a) un tissu conjonctif contenant de petits débris de tissu élastique. Cette couche correspond à la partie la plus superficielle du derme, qui est conservée;

b) des faisceaux conjonctifs à bords très nets, s'entre-croisant les uns les autres en un feutrage serré;

c) des cellules conjonctives à divers degrés de développement;

d) des capillaires très peu nombreux;

e) ni glandes, ni follicules, ni pelotons graisseux.

Tous ces éléments se retrouvent dans les couches de la peau normale au voisinage de la tumeur (D, 4). Dans ce point du derme les fibres élastiques sont comme à l'état normal très nombreuses, ramifiées, dichotomisées, s'entrelaçant pour former des réseaux et des faisceaux. On voit les manchons élastiques des glomérules des glandes sudoripares. On remarquera le fin réseau qui s'étend dans les papilles et y forme un plexus des plus délicats à une petite distance de la couche inférieure de l'épiderme.

Le contraste est des plus frappants avec le tissu néoplasique, au bord duquel les fibres élastiques disparaissent brusquement et totalement.

Sur cette limite on voit des fibres que nous avons trouvées généralement obliquement coupées sur nos préparations, et

qui ne présentent ni fragmentation, ni renflements, tels que ceux que nous avons signalés dans la néoformation de l'éléphantiasis.

Ainsi dans le tissu néoplasique les fibres élastiques font totalement défaut. Il est intéressant de comparer ce qui se passe dans la production d'un néoplasme fibreux intradermique, avec le fait démontré par M. Mibelli (52) pour l'inflammation. Selon cet auteur on sait que les fibres élastiques disparaissent rapidement par le fait de l'inflammation, car on ne les trouverait jamais là où existe une infiltration cellulaire, si légère qu'elle soit.

Quant au tissu même du néoplasme de la chéloïde, nous n'avons pas à en faire une description minutieuse. Disons seulement qu'il est composé de faisceaux conjonctifs ondulés, dirigés suivant les points en différents sens, formant une masse compacte. Entre ces faisceaux se voient des rangées de cellules connectives, fusiformes ou aplaties. Ce tissu est très peu vascularisé.

Par conséquent c'est du tissu fibreux et la tumeur est un fibrome pur.

BIBLIOGRAPHIE

(1) Pour ce qui a trait à l'origine et au développement des fibres élastiques.

Gerber. *Allg. Anatomie*, 1840 p. 119. — **Henle.** *Traité d'Anatomie gén.*, Paris, 1880, p. 430. — **Hertwig.** in *Archiv de Schultze*, 1873. — **Kölliker.** *Traité d'Histologie*, Ed. franc., 1868, p. 92. — **Kuskow.** *Beiträge zur Kentniss der Entwikelung des elastischen Gewebes in Ligamentum.* — **Pansini.** In *Progresso medico*. Napoli, 1887. — **Ranvier.** In *Arch. de Physiologie*, 1872, p. 428 et *Traité technique d'histologie*, 2e éd., Paris, 1889, p. 326.

(2) Donnons ici la liste des principales recherches chimiques sur le tissu élastique.

Berzelius. *Traité de Chimie*, t. VII, p. 492. — **Chiltenden und Hart.** *Elastin und Elastosis* in *Zeitschrift für Biologie*, 1888. Bd XXV, s. 258. — **Horbaczewski** (J.). *Ueber das Verhalten des Elastins bei Pepsin-Verdauung*, in *Zeitschrift f. physiol. Chemie*. Bd VI, s. 330. 1882. — **Pfeuffer** (Ph.). *Die elastische Faser des ligamentum nuchae unter der Pepsin und Trypsin-*

einwirkung, in *Archiv für mikrosc. Anatomie*. Bd XVI, p. 17. — **Valentin.** In *Müll. Arch.*, 1838, p. 224. — **Walchli.** *Ueber die Fäulniss des Elastin und Mucin* in *Journal f. praktische Chemie*. Bd XVII, p. 71, 1878.

(3) **Eulenberg** (A.), *De tela elastica*, Berlin, 1836.

(4) **Henle**, *loc. cit.*

(5) **Treitz**, *Ueber elastische Sehnen*, in *Vierteljahrs. für die prakt. Heilkunde*, 1853, Bd I, p. 113.

(6) **Bandlin** (A.), *Zur Kenntniss der umspinnenden Spiralfasern des Bindes gewebes*. Zürich, 1858.

(7) **Czermak** (J.), *Notiz über elastische Sehnen* in *Centralblatt für Med. Wiss.*, 1863, hft 50.

(8) **Renaut**, *Tissu élastique des os*, in *Arch. de Physiologie*, 1875, p. 530.

(9) **Tomsa** (W.), *Beiträge zur Anatomie und Physiologie der menschlichen Haut*, in *Archiv für Dermat*, etc., 1873, p. 1.

(10) **Unna** (P.-S.), *Das elastische u. glatte Muskelgewebe der Haut.* in *Monatsch. f. prakt. Dermat*. 1886 Bd I, p. 541. — *Eine neue Darstellungsmethode des elastischen Gewebes der Haut.*, in *Monatsch. f. prakt. Dermat.* 1886, hft 6, p. 243. — *Zur Kenntniss des elastischen Gewebes der Haut*, in *Dermatologichen Studien*, 1887, H. 3, p. 51.

(11) **Ranvier** (L.), *loc. cit.*

(12) **Balzer** (F.), *Recherches techniques sur le tissu élastique. Appareils élastiques de la peau*, etc., in *Archives de Physiologie*, 1882.

(13) **Blasko** (A.), *Ueber physiologische Versilberung des elastischen Gewebes*, in *Arch. f. mikroskop. Anatomie*, 1886, Bd XXVII, p. 651.

(14) **Robin** (Ch.) et **Retterer** (E.), *Sur la distribution des fibres élastiques dans les parois artérielles et veineuses* in *Journal de l'Anatomie*, 1884, p. 116.

(15) **Retterer** (E.), *Les découvertes récentes relatives au développement du tissu conjonctif*, in *Journal de l'Anatomie*, etc.

(16) **Virchow**, *Die cellular Pathologie*, p. 250.

(17) **Martinotti** (G.), *Una methodo simplice per la colorazione delle fibre elastische*, in *Zeitschrift f. wiss. Mikroskopie*, 1887, Bd IV, p. 31.

(18) **Zenthœfer** (L.), *Topographie des elastischen Gewebes innerhalb der Haut des Erwachsenen*, in *Monatsch. f. prakt. Dermatologie, Erganzungsheft*, I, 1892.

(19) **Balzer**, *l. c.*

(20) **Unna**, *l. c.*

(21) **Unna**, *Eine neue Darstellungsmethode des elastischen Gewebes der Haut.* in *Monatsch für praktik. Dermatol.*, 1886, hft 6, p. 243.

(22) **Lustgarten**, *Victoriablau, ein neues Tinctionsmittel f. elastische Fasern und f. Kerne* (*Wiener med. Jahrbücher*, 1886, p. 285.

(23) **Herxheimer** (K.), *Ein neues Färbungsverfahren f. die elastische Fasern der Haut.* (*Fortschritte der Medicin*, Bd IV, 1886, p. 785.

(24) **Martinotti** (G.), *l. c.*

(25) **Mibelli** (V.-D.), *Un metodo semplice per la dimostrazione delle fibre elastische nella pelle* in *Monitore zool. ital.*, 1890.

(26) **Martinotti**, *De la réaction des fibres élastiques avec l'emploi du nitrate d'argent*, in *Archives ital. de Biologie*, 1889, t. XI, p. 253.

(27) **Reklinghausen**, *Die Lymphgefässe*, 1862, p. 59.

(28) **Kölliker**, *Éléments d'histologie humaine*. Paris, 1868.

(29) **Adler**, *Vorläufige Mittheilung über eine mit Silberimbibition gemachte Beobachtung*, in *Zeitschr. für ext. med.*, 3 Reihe, Bd XXI, p. 160.

(30) **Virchow**, *l. c.*

(31) **Junge**, in *Archiv für Ophtalmologie*. Bd V, 1859, p. 137.

(32) **Blasko** (A.), *l. c.*

(33) **Lewin** (G.), *Ueber lokate Gewerbe-Argyrie*, in *Berlin. Klin. Wochenschr*, 1886, p. 417.

(34) **Unna**, *Notiz betreffend die Taenzersche Orceinfärbung des elastischen Gewebes*, in *Monats. für prakt. Dermatol.*, Bd XII, 1891, p. 394.

(35) **Unna**, *l, c.*

(36) **Unna**, *l. c.*

(37) **Mibelli** (V.), *Sul favo; Ricerche cliniche, neurologiche ed istologiche*, in *Giornale ital. delle maladie veneree*, etc., 1892, Fasc. II et III, p. 391.

(38) **Cornil**, *Altérations des fibres élastiques du poumon*, in *Gazette médicale*. Paris, 1873, p. 185.

(39) **Schwenninger** (E.) et **Buzzi** (T.), *Multiple benigne geschwulstartige Bildungen der Haut*, in *Internation. Atlas seltener Hautkrank*, Leipzig, 1891.

(40) **Buzzi** (T.), par lettre privée.

(41) **Unna**, *Erythema acneiforme*, in *Internation. Atlas seltener Hautkrank*, etc., t. I, 1889.

(42) **Mibelli** (V.), *l. c.*

(43) **Hoffa**, *Zur pathol. Anatomie der Skleroderma*, in *Münch, med. Wochenschr*, 1892, pp. 815.

(44) **Mery** (H.), *Anatomie pathol. et nature de la sclérodermie*. Thèse de Paris, 1889.

(45 et 46) **Malassez**. Voir **Ranvier** : *Traité technique d'histologie*, 2ᵉ édit. Paris, 1889, pp. 29, 44 et 72.

(47) **Hoffa**, *l. c.*

(48) **Mery**, *l. c.*

(49) **Martinotti** (C.), *l. c.*

(50) **Zenthœfer** (T.), *l. c.*

(51) **Malassez**. *Molluscum pendulum du scrotum*, in *Bulletin de la Société anatomique, de Paris*, 1871, p. 149.

(52) **Mibelli** (V.), *loc. cit.*

EXPLICATION DE LA PLANCHE VI

Fig. A. — Sclérodermie (coupe de la peau de la région de l'éminence thénar (alcool, orcéine). Gross. 65/1.

1. Épiderme.
2. Papilles; elles sont moins allongées que normalement.
3. Derme dont l'épaisseur est diminuée, muni de faisceaux de fibres élastiques dont l'abondance est ici accrue.
4. Hypoderme : faisceaux élastiques moins serrés que dans le derme, mais encore d'abondance anormale.
5. Glomérules de glandes sudoripares; on voit la gaine élastique des tubes glandulaires.
6. Canal excréteur d'une glande sudoripare.
7. Portion d'un lobule adipeux.
8. Coupe d'un nerf.
9. Portion de la coupe d'une artère.

Fig. B. — Peau éléphantiasique de la jambe. Vue d'ensemble (alcool, orcéine). Gross. 12/1. (Préparation de M. Darier.)

1. Épiderme recouvrant des papilles hypertrophiées et irrégulières.
2. Tissu de néoformation interposé entre les papilles et le derme normal; il est parcouru par des vaisseaux montant vers les papilles, mais dépourvus de fibres élastiques.
3. Limite du tissu de néoformation et du derme, accusée par la cessation à ce niveau des fibres élastiques. (Ce point est celui qui est représenté fig. C à un plus fort grossissement.)
4. Derme avec un réseau élastique normal.
5. Faisceau de fibres musculaires lisses (appartenant probablement à un poil.)
6, 6'. Lobules adipeux.

Fig. C. — Cette figure représente le point 3 de la fig. B. Gross. 120/1.

1. Tissu de néoformation fibreuse.
2. Portion d'un vaisseau montant vers les papilles.
3. Fibres élastiques du derme se terminant à la limite de la néoformation par des filaments effilés et plus ou moins sinueux, ou par des renflements piriformes.
4. Extrémité du muscle lisse (fig. B, 5) se terminant par un pinceau de fibres élastiques qui lui servent de tendon.

Fig. D. — Coupe de la chéloïde de l'oreille. Derme aminci vers le bord de la tumeur (Liq. de Müller, Orcéine). Gross. 90/1.

1. Épiderme.
2. Papille avec un réseau admirable élastique très fin.
3. Derme s'amincissant pour recouvrir le néoplasme : les fibres élastiques tendent à devenir parallèles.
4. Derme avec son réseau normal de fibres élastiques.
5. Bord de la tumeur : à ce niveau les fibres élastiques s'arrêtent brusquement.
6. Tissu fibreux du néoplasme; on n'y trouve pas trace de fibres élastiques.

RECUEIL DE FAITS

GASTRITE CHRONIQUE

HÉMATÉMÈSE MORTELLE PRODUITE PAR UNE LÉGÈRE EXULCÉRATION DE LA MUQUEUSE STOMACALE

Par MM. **R. LÉPINE** et **BRET**

X..., âgé de 65 ans, confiseur, alcoolique avéré, a depuis longtemps de la pituite le matin; depuis trois mois environ, les troubles gastriques d'abord intermittents sont devenus permanents: il a perdu l'appétit et a du dégoût pour la viande; parfois des vomissements alimentaires, de légères hématémèses et du mélæna. A son entrée à la clinique douleur dans la région de l'estomac; augmentation de la sonorité gastrique; pas de tumeur appréciable à la palpation.

Étude du chimisme stomacal faite par le Dr Tournier une heure après un repas d'épreuve mixte :

Réaction de Gunsburg négative, c'est-à-dire pas d'acide chlorhydrique libre. Le *vert brillant* vire à peine, c'est-à-dire à peu près pas d'acide chlorhydrique combiné.

Acide lactique, traces.

Acidité totale, 0gr,730.

Faiblesse très grande depuis quinze jours surtout; aspect cachectique; sang très pâle. Densité = 1046; globules rouges 1 300 000; hémoglobine 4,8; ce qui fait une valeur globulaire de 1,4. Urine plutôt pâle, sans albumine.

Pendant les quelques jours que le malade est resté dans le service, il a été pris plusieurs fois de petites syncopes. Nous avons été témoins de la dernière (syncope grave); il y a eu suspension de la respiration pendant quelques minutes; le pouls est devenu assez petit, très précipité. Consécutivement à cette syncope il a vomi du sang. *Mort* quelques heures après.

Autopsie : Estomac plus volumineux qu'à l'état normal, presque complètement rempli de sang noir à demi coagulé. La muqueuse est presque dans toute son étendue imbibée en rose par la matière colorante du sang; pas d'ulcère; pas de vascularisation excessive de la muqueuse. En regardant au grand jour avec beaucoup d'attention, on distingue, à certaines places, de petites *exulcérations* très petites, en coup d'ongle.

Cœur un peu flasque, sans lésion d'orifice ; myocarde pâle ; poids, 350 gr.

Reins plutôt petits; poids, 240 gr., présentant quelques petits kystes à leur surface.

Foie gras; p. 1 350 gr.; rate, 70 gr.; poumons sains, 300 gr. et 500 gr.

Étude de la muqueuse stomacale, par M. Bret.

Les coupes ont porté sur deux régions distinctes de l'estomac.

1° A *quatre centimètres d'une exulcération*, là où la muqueuse, saine en apparence, montrait encore les plis caractéristiques.

A ce niveau, l'on trouve des formations tubulées, des glandes assez régulières. Les parties superficielles de la muqueuse, comme abrasées, ont disparu par suite de la desquamation cadavérique. Par contre, les cellules des culs-de-sac se reconnaissent aisément, mais présentent un aspect *vitreux* particulier. Leur noyau se colore mal, est à peine visible; le protoplasma offre une teinte orangée vitreuse.

2° *Au niveau d'une exulcération* les coupes offrent à étudier : 1° le fond même de la perte de substance; 2° la constitution des parties avoisinantes.

Le fond de l'exulcération est formé par la sous-muqueuse, notablement épaissie. A sa surface affleurent deux artérioles, dont les coupes nous présentent la section transversale de l'une (*b*) (fig. 1) et un peu oblique de l'autre (*d*). Toutes deux sont complètement oblitérées par un processus d'endartérite. En effet, en dedans de la limitante élastique interne, on voit s'imbriquer régulièrement une série de couches conjonctives jusqu'à oblitération complète de la lumière du vaisseau. Au-dessous existe une artère volumineuse (*e*) dont la lumière est perméable, malgré un certain degré d'endartérite, et qui présente, au niveau de l'adventice, un foyer assez étendu de dégénérescence athéromateuse survenue sans doute secondairement dans un vieil amas de prolifération embryonnaire.

La tunique sous-muqueuse est constituée par du tissu conjonctif lâche dont les mailles se laissent très facilement dissocier. Elle est le siège d'une prolifération cellulaire assez accusée.

Les parties avoisinantes de l'exulcération (fig. 2) nous présentent la couche glandulaire diminuant progressivement de hauteur pour venir se mettre de niveau avec le fond de la perte de substance.

Elle offre des altérations notables et ce n'est guère que dans les portions tout à fait superficielles que l'on distingue encore la forme des

culs-de-sac glandulaires. Les préparations ont à ce niveau un aspect flou, au milieu duquel il est très difficile de distinguer l'arrangement et la forme des cellules et de saisir autre chose qu'une hyperplasie épithéliale considérable, en même temps que la dégénérescence de ce tissu prolifère.

Dans les parties profondes, la couche glandulaire présente sur toute la longueur de la préparation une série de loges kystiques (*a*, *d*) dont la limite est formée moins par une bordure conjonctive que par des

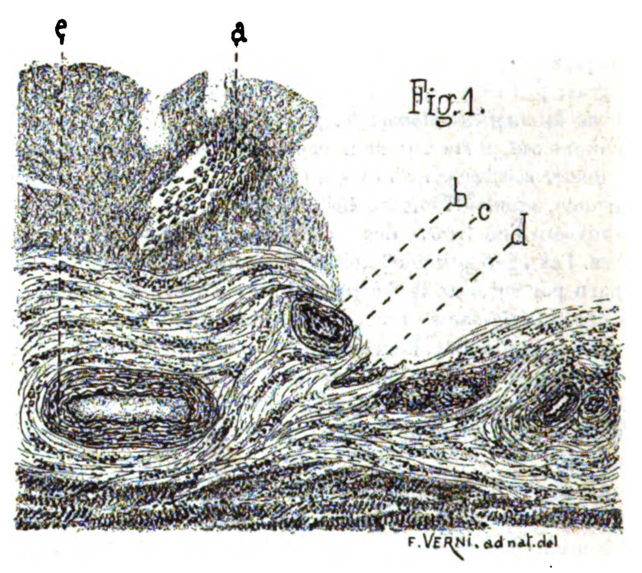


Fig. I (Obj. 2 Verick; Ocul. 2).

a. Loge kystique dans l'épaisseur de la couche glandulaire.
c, b. Section transversale d'une artériole oblitérée par endartérite.
d. Coupe oblique d'une artériole voisine, également oblitérée.
e. Coupe transversale d'une artère de la sous-muqueuse.

traînées de cellules proliférées d'aspect épithélial. Ces loges, de forme variable, assez généralement arrondies, sont quelquefois pluriloculaires. Elles sont remplies d'un très grand nombre de cellules épithéliales. Celles-ci ont, pour la plupart, la forme cylindrique. Il est très fréquent (à un fort grossissement, obj. 6 ou 7 de Verick) de rencontrer une série de 5 ou 6 cellules accolées les unes aux autres. Cellules étroites, hautes, avec un noyau ovoïde bien coloré, situé à la base de l'élément. Ces cellules se coloren très bien par le carmin. A côté d'elles il en est d'autres dont la forme est indécise, qui se colorent mal, rappellent les cellules caliciformes de l'orifice des glandes.

L'intervalle de ces loges kystiques est encombré de cellules épithé-

liales en nombre considérable, tassées, sans ordre apparent, et parmi lesquelles il est commun de rencontrer de gros éléments d'aspect vitreux, semblables à ceux que nous avons décrits dans les portions saines de l'estomac.

La sous-muqueuse présente à ce niveau, à un degré marqué, les caractères d'une inflammation conjonctive intense. La substance fondamentale de ce tissu est épaissie; de plus, dans l'interstice des travées conjonctives s'insinuent un grand nombre d'éléments cellulaires (*c*, *e*),

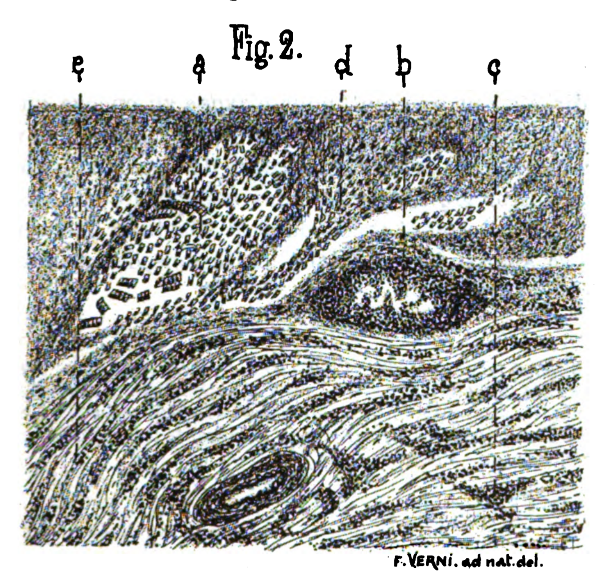


Fig. II (Obj. 2 Verick; Ocul. 2).

a et *d*. Foyers kystiques de prolifération épithéliale.
b. Foyer miliaire de prolifération conjonctive embryonnaire.
e et *c*. Traînées de cellules rondes et fusiformes dans l'épaisseur de la sous-muqueuse.

cellules plates, fusiformes, disposées en traînées ou en amas arrondis. Sur la plupart de nos préparations, on retrouve, à la limite de la sous-muqueuse et de la couche glandulaire une sorte de foyer miliaire (*b*) de prolifération embryonnaire formé par une accumulation de cellules rondes.

Il faut noter que la couche musculaire elle-même participe à cette inflammation et que les traînées de cellules conjonctives proliférées se poursuivent dans l'intervalle des faisceaux musculaires jusqu'au voisinage du péritoine.

Ce cas est un exemple de gastrite ulcéreuse dont Langerhans a publié une observation (*Virchow's Archiv*, Bd CXXIV).

On remarquera que dans ce cas l'étude du chimisme stomacal ne conduisait pas au diagnostic exact; elle tendait plutôt à faire admettre un néoplasme, en faveur duquel témoignaient également plusieurs symptômes cliniques. Ce qui a fait formuler pendant la vie le diagnostic de *gastrite ulcéreuse*, c'est le résultat de l'examen du sang dont l'importance, dans les cas de ce genre, a été depuis plusieurs années, maintes fois signalée par l'un de nous[1]. Dans le cancer, en effet, la valeur globulaire est presque toujours très diminuée. Il est tout à fait exceptionnel qu'elle soit égale à l'unité, et surtout qu'elle soit augmentée. Depuis que notre attention est dirigée sur ce point, nous n'avons vu encore qu'un fait de ce genre, c'est-à-dire un carcinome de l'estomac, avec une anémie caractérisée par l'augmentation de la valeur globulaire[2].

L'étude histologique attentive des exulcérations a permis de découvrir, sinon le point précis où s'est effectuée l'hémorrhagie, au moins sa source évidente dans les lésions des artérioles qui *affleuraient* l'exulcération.

1. Lépine, *Lyon médical*, 1889, et Mouisset, *Revue de médecine*, 1891.

2. Dans ce cas on peut admettre qu'il y a de l'hématopoïèse. En d'autres termes, l'anémie cancéreuse se complique alors d'anémie *grave*, en donnant à cette épithète la signification spéciale que je lui accorde depuis plusieurs années. (Voir Lépine, *Revue de Médecine*, 1877.)

REVUE CRITIQUE

LA VACCINATION ET LA GUÉRISON

DE L'INFECTION PNEUMONIQUE EXPÉRIMENTALE ET DE LA PNEUMONIE FRANCHE DE L'HOMME

Par E. MOSNY

I. — HISTORIQUE

Après la découverte par M. Talamon du microbe de la pneumonie franche, A. Frænkel, Netter confirmèrent cette découverte, complétèrent la description que M. Talamon avait donnée du pneumocoque lancéolé, et précisèrent quelques-uns de ces caractères morphologiques et certaines de ses propriétés biologiques. Dans le cours de leurs recherches, il leur arriva souvent de constater que l'inoculation expérimentale de cultures atténuées ou de doses insuffisantes de cultures virulentes laissait survivre les animaux inoculés et les prémunissait contre l'inoculation ultérieure des cultures virulentes. Ces premiers faits démontrant la possibilité de la vaccination des lapins contre l'infection pneumonique ne furent donc que des constatations purement fortuites ; mais ils n'en eurent pas moins le mérite d'ouvrir la voie aux recherches.

La notion, récente à cette époque et fort discutée, des vaccinations par les produits solubles sécrétés par les microbes, et l'introduction dans la technique bactériologique de la stérilisation par la filtration au moyen des bougies de M. Chamberland firent faire à cette question de rapides progrès.

Et pourtant, MM. Foà et Bonome qui, les premiers, étudièrent l'action des cultures filtrées du pneumocoque, n'obtinrent que des résultats

variables, inconstants, ne répondant souvent pas à leur attente. C'est alors que MM. P. Foà et Carbone s'efforcèrent de précipiter, à l'aide du sulfate d'ammoniaque ou de l'alcool absolu une substance albuminoïde qui se trouvait dans ces mêmes cultures filtrées et dont la solution aqueuse injectée dans les veines du lapin conféra à cet animal l'immunité contre l'action des pneumocoques les plus virulents.

Bientôt, les travaux de Koch sur la tuberculine provoquèrent les intéressantes recherches de Behring et de Kitasato sur la diphtérie et le tétanos, et les notions nouvelles qu'ils apportèrent sur la vaccination et sur les propriétés curatives des humeurs des animaux vaccinés furent confirmées pour la septicémie pneumonique expérimentale du lapin par MM. Emmerich et Fowitzky, et en même temps par MM. G. et F. Klemperer.

Depuis les travaux tout à fait prépondérants de ces derniers auteurs, les recherches se sont multipliées, les unes confirmant, les autres infirmant les résultats qu'ils avaient obtenus ; on a discuté les théories pathogéniques qu'ils avaient édifiées, et l'on s'est hâté d'appliquer à l'homme la thérapeutique appliquée chez le lapin avec des résultats très variables.

Si hâtives qu'aient été ces applications humaines de méthodes thérapeutiques reposant sur des données expérimentales insuffisantes, si peu connues que soient les substances qu'on emploie, et leur mode d'action, il n'en reste pas moins acquis qu'on a obtenu expérimentalement une série de faits bien établis, et que les essais cliniques qu'on en a faits, sans être absolument concluants, sont suffisamment encourageants pour justifier les applications humaines de cette méthode thérapeutique expérimentale de la pneumonie franche.

II. — VACCINATION

Tout milieu naturel ou artificiel dans lequel a vécu le pneumocoque lancéolé renferme une substance chimique de nature mal déterminée dont l'inoculation confère aux animaux les plus réceptifs l'immunité contre l'action de pneumocoques vivants et virulents. Aussi bien peut-on vacciner les lapins, non seulement par l'inoculation de cultures vivantes atténuées ou virulentes et, dans ce dernier cas, à doses très faibles, mais encore par l'injection préventive de bouillons de culture filtrés dans lesquels a vécu le pneumocoque, et aussi de macération d'organes broyés d'animaux morts d'infection pneumonique, ou même d'organes humains provenant de sujets morts dans le cours d'une pneumonie franche.

Ce sont ces divers procédés de vaccination que nous allons examiner et critiquer, car tous ne sont pas également efficaces et comportent une technique variable suivant les cas.

Les pneumocoques, qu'on doit toujours recueillir dans des poumons

humains hépatisés, à l'autopsie de pneumoniques se comportent un peu différemment suivant les cas :

a. Tantôt, au point d'inoculation, lorsque celle-ci est pratiquée sous la peau, se développe un œdème qui, par son aspect, son intensité et son extension rappelle l'œdème charbonneux ou l'œdème de la septicémie de Pasteur; la rate est peu augmentée de volume; elle est rosée et sa consistance est normale. Le pneumocoque qu'on retrouve dans la sérosité de l'œdème sous-cutané, dans le sang du cœur et dans les divers organes a son aspect classique; il paraît pourtant pourvu d'une capsule plus nette, plus tranchée, que n'importe quelle solution hydro-alcoolique d'une couleur basique d'aniline met en évidence avec la plus grande facilité.

b. Tantôt, et plus souvent, au point d'inoculation se forment, sous la peau, parfois même dans les muscles sous-jacents des hémorrhagies diffuses, étendues, souvent accompagnées d'un exsudat fibrineux plus ou moins abondant et quelquefois d'un peu de pus. La rate est énorme, dure, sa surface est bosselée. Le pneumocoque qu'on retrouve au point d'inoculation, dans le sang du cœur et les divers organes, a son aspect classique; il s'y montre rarement à l'état de coccus isolés, d'habitude à l'état de diplocoques, souvent en chaînettes de quatre à six coccus. La capsule est peu nette, plus difficile à mettre en évidence, et le plus souvent apparaît sous forme d'un simple halo incolore entourant les diplocoques ou les chaînettes.

Ces deux formes du pneumocoque déjà vues, étudiées et décrites par M. P. Foà (14), semblent bien n'être en réalité que deux formes d'un seul et même microbe : leur forme est la même, leurs caractères biologiques, leurs propriétés pathogènes sont les mêmes; on les retrouve indifféremment dans les exsudats pneumoniques humains. Enfin, j'ai maintes fois constaté qu'on pouvait, avec les cultures vivantes ou filtrées de l'une des deux espèces, vacciner les lapins contre l'action des cultures virulentes de l'autre. Et pourtant jamais il ne m'a été possible, par les réensemencements successifs sur divers milieux (gélose, bouillon, sérum de chien, de lapin), par le passage par la souris ou le lapin, par les modifications de la température des étuves (33° à 37° C.) de transformer l'une de ces variétés en l'autre. Je ne pense pas d'ailleurs qu'il s'agisse là d'une différence de virulence, comme le croit M. P. Foà (14), car l'une et l'autre variété peuvent être douées d'une virulence égale, bien que j'aie souvent observé que la variété œdématogène conservait plus longtemps sa virulence dans les réensemencements successifs, que la variété hémorrhagipare que l'on doit souvent faire passer par le lapin pour lui rendre sa virulence.

Je pense donc que pourvu que le pneumocoque utilisé pour les vaccinations vienne d'un exsudat pneumonique humain et qu'il ait fait suffisamment sa preuve au triple point de vue de ses caractères morphologiques, biologiques et de ses propriétés pathogènes, on peut, à

l'exemple des auteurs qui se sont occupés de cette question des vaccinations pneumoniques, utiliser l'une ou l'autre de ces deux variétés.

Tous les essais de vaccination ont été faits sur les animaux les plus réceptifs à l'égard du pneumocoque, la souris et surtout le lapin que l'inoculation de pneumocoques virulents fait périr de septicémie. On comprend, en effet, que des résultats obtenus sur des espèces aussi peu sensibles que le mouton ou le chien ne seraient nullement probants.

1° *Vaccinations avec les pneumocoques vivants et virulents.* — Les premières vaccinations qui aient été faites ont été obtenues au moyen de pneumocoques vivants et virulents inoculés au lapin à dose insuffisante pour provoquer la mort, et nous avons vu que ce résultat a été purement fortuit : on inoculait au lapin des pneumocoques virulents ou soi-disant tels qui ne le tuaient pas; après une maladie plus ou moins longue, l'animal se rétablissait, et l'on constatait que des réinoculations de doses de pneumocoques mortelles pour les animaux témoins restaient sans effet sur les animaux que la première inoculation avait vaccinés.

C'est ainsi que A. Frænkel (15) le premier, en 1887, injecta sous la peau de l'oreille de lapins du sang de lapins qui venaient de succomber à une septicémie pneumonique : la plupart de ses animaux succombèrent, mais quelques-uns n'eurent qu'une inflammation intense de l'oreille, guérirent et furent désormais réfractaires à de nouvelles inoculations très virulentes.

Bientôt après, en 1888, MM. Foà et Bordoni-Uffreduzzi (8) firent avec un microbe qu'ils avaient décelé dans des cas de méningite cérébro-spinale épidémique et qu'ils identifiaient avec raison au pneumocoque lancéolé de Talamon-Frænkel, des essais systématiques de vaccination. Ils inoculaient tous les trois ou quatre jours sous la peau des lapins, de très petites quantités de cultures virulentes : puis, au bout de quelque temps, ils constataient que l'injection des cultures très virulentes pratiquée dans la cavité pleurale et mortelle pour les lapins témoins, laissait survivre les animaux ainsi vaccinés.

Plus récemment enfin, MM. Emmerich et Fowitzky (4) ont pu vacciner les lapins en leur inoculant dans la veine de l'oreille 0cc,4 d'une dilution d'une culture virulente dans 25 fois son volume d'eau; au bout de treize jours, alors que la fièvre était tombée et que l'animal s'était complètement rétabli, ils pratiquaient sous la peau une injection de 4 cc. d'une culture virulente qu'ils pouvaient répéter au bout de trois semaines et de six semaines aux doses de 8 et de 10 cc., sans déterminer chez l'animal aucune réaction ni locale ni générale. Ces inoculations intensives intra-veineuses de cultures très virulentes sont, au dire des auteurs, le procédé qui confère au lapin l'immunité la plus solide et la plus durable, et donne à ses humeurs, pour les essais de guérison que nous étudierons plus loin, les propriétés curatives les plus remarquables.

Cependant, MM. Foà et Scabia (14) n'ont jamais pu constater cette propriété vaccinante des cultures virulentes, lors même qu'ils les inoculaient à des doses infinitésimales; ils tuaient en 24 heures les lapins auxquels ils inoculaient 1 cc. d'une dilution dans du bouillon stérilisé de 0,000 000 000 5 de cc. d'une culture très virulente. En employant des doses dix fois plus faibles, ils ne tuaient pas les lapins, mais ne les vaccinaient pas non plus.

Il semble donc que toutes les fois que l'on a réussi à vacciner le lapin par l'inoculation de cultures vivantes et soi-disant virulentes, il s'agissait en réalité de cultures plus ou moins atténuées. Ce mode de vaccination ne m'a également donné que des échecs constants : la culture est virulente et elle tue à quelque dilution qu'on l'inocule; ou bien elle est atténuée, elle ne tue pas, mais elle ne vaccine que contre l'action de cultures également atténuées, c'est-à-dire que l'immunité ainsi obtenue est toute relative, et n'a qu'une médiocre valeur.

Il est vrai que le degré de virulence d'une culture est, comme son degré d'atténuation, chose difficile à apprécier, surtout lorsqu'il s'agit des cultures du pneumocoque dont la virulence varie non seulement d'une culture à l'autre, mais même pour une même culture, d'un jour à l'autre, sans qu'il ait été possible jusqu'à présent de saisir les causes de cette variabilité dans la virulence.

Il semble pourtant qu'on puisse réserver l'épithète de virulentes aux cultures dont l'injection sous-cutanée à la dose de quelques gouttes (2 à 5 gouttes par exemple) tuent en quelques heures (du soir au lendemain matin) un lapin adulte du poids de 2 kilos. — Or, avec de telles cultures, il est impossible de vacciner, à quelque dilution qu'on les inocule.

2° *Vaccinations avec les pneumocoques vivants et atténués.* — On ne peut guère comparer, au point de vue biologique, une culture atténuée à une culture virulente diluée, si forte que soit cette dilution. Et en effet, les résultats de l'inoculation de l'une ou de l'autre de ces cultures ne sont nullement comparables. Nous venons de voir qu'une culture virulente, même à une dilution considérable, tue le plus souvent l'animal inoculé, mais ne le vaccine pas. Une culture atténuée, au contraire, injectée à dose insuffisante pour déterminer la mort, vaccine l'animal inoculé.

Dans la pratique, on peut considérer comme atténuée toute culture âgée de 24 heures qui, injectée dans la veine marginale de l'oreille d'un lapin adulte du poids de 2 kilos, à la dose d'un demi-cent. cube, le laisse se rétablir complètement et survivre après une indisposition passagère de trois à quatre jours (ascension thermique de 40° à 41°, diarrhée, amaigrissement et perte d'appétit).

Une culture moins atténuée donne des résultats fort inconstants, car elle peut tuer bon nombre des animaux auxquels on l'inocule; une culture plus atténuée, qui injectée dans le sang à la dose de 2 à 3 cc. ne

le tue pas et même ne détermine chez lui qu'une réaction générale insignifiante ne le vaccine que très incomplètement, et ne fait que retarder sa mort lorsqu'on lui injecte des doses même minimes (1/2 cc. sous la peau) de cultures virulentes.

M. Netter, qui l'un des premiers, dès 1887-88, observa l'action vaccinante du pneumocoque atténué, parvint à rendre réfractaires à l'action de pneumocoques virulents des lapins auxquels il avait inoculé des cultures atténuées (21), ou bien encore des lapins et des souris sous la peau desquels il avait introduit des fragments desséchés, depuis quinze jours à trois semaines, de rates d'animaux morts de septicémie pneumonique (22). Il s'agissait bien là de pneumocoques atténués, car ce microbe conserve sa vitalité, sinon toujours sa virulence dans les organes desséchés, et dans le sang conservé en tubes clos des lapins qui ont succombé à l'infection pneumonique. L'immunité ainsi obtenue était assez solide, puisque M. Netter a constaté sa persistance au bout de deux et trois mois.

MM. Emmerich et Fowitzky (4) n'ont obtenu, au contraire, par l'inoculation de cultures atténuées que de mauvais résultats : chaque jour pendant quatre jours consécutifs, ils inoculèrent à des lapins, sous la peau, des doses de cultures atténuées variant de 1 à 7 cc., à partir du quatrième jour, une culture plus virulente à doses progressivement croissantes (1/2 à 5 cc.); le dix-huitième jour enfin ils injectèrent dans la cavité pleurale 1 cc. de culture très virulente, et neuf jours après 1^{cc}, 2 de la même culture au même endroit; vingt-huit heures après le lapin fut sacrifié, et on ne décela la présence du pneumocoque ni dans le sang ni dans les organes. Le lapin était vacciné, puisque les témoins des dernières inoculations virulentes intra-pleurales succombaient en un ou deux jours, mais son immunité était fort imparfaite, car MM. Emmerich et Fowitzky constatèrent que le filtrat obtenu avec la macération de ses organes ne jouissait que de propriétés très faiblement curatives, comparées aux propriétés curatives si remarquables des humeurs des lapins vaccinés par les cultures virulentes diluées.

MM. Foà et Scabia (14), au contraire, qui tout récemment ont repris ces expériences, trouvent que le meilleur mode de vaccination, celui qui confère aux lapins l'immunité la plus durable et la plus solide, est l'inoculation de cultures atténuées : ils le préfèrent à toutes les inoculations de cultures filtrées, ou précipitées par l'alcool ou le sulfate d'ammoniaque.

La divergence de ces résultats s'explique par l'extrême variabilité de la virulence des cultures de pneumocoques employées par ces divers auteurs. Comme les conditions de cette variabilité de virulence nous échappent, et comme l'appréciation même du degré de virulence d'une culture est fort difficile à déterminer, on ne peut guère recommander un pareil mode de vaccination. On ne peut arriver que par tâtonnements à trouver une culture assez atténuée pour ne pas tuer le lapin,

et suffisamment virulente pour le vacciner; encore les résultats obtenus dans une série d'expériences ne peuvent-ils être comparés entre eux puisque la virulence peut varier d'un moment à l'autre.

Il est donc préférable de recourir actuellement à l'un des procédés de vaccination que nous allons étudier.

3° *Vaccinations avec les cultures stérilisées.* — L'introduction dans la technique bactériologique de la filtration comme moyen de stérilisation des cultures microbiennes fit faire un immense progrès à la question des vaccinations chimiques. On put dès lors démontrer d'une façon indiscutable qu'il était possible de rendre réfractaires à l'action de certains microbes vivants et virulents les animaux réceptifs pour ces microbes qui avaient préalablement subi l'inoculation non plus de ces mêmes microbes atténués, ou même virulents et très dilués, mais de milieux artificiels de cultures où ces bactéries avaient vécu, et que la filtration avait dépouillés de tout germe vivant. Cette nouvelle méthode de stérilisation par la filtration était d'autant plus importante pour les vaccinations pneumoniques que la toxine pneumonique est très instable et très sensible à l'action des températures même peu élevées, ce qui rend absolument impossible la stérilisation par la chaleur.

La technique de la filtration des cultures est des plus simples : une culture de pneumocoque dans du bouillon nutritif, après un séjour de deux à trois jours dans une étuve à 35° ou 37° est versée dans le récipient supérieur de l'appareil connu sous le nom d'*appareil filtreur de Kitasato.* Cet appareil, muni d'une bougie filtrante de Chamberland ou de d'Arsonval, a été préalablement stérilisé par un séjour d'une demi-heure dans l'autoclave de Chamberland à la température de 120° C. Le vide est fait au moyen d'une trompe à eau, dans le récipient inférieur qui reçoit le liquide filtré.

Les cultures du pneumocoque très faiblement troublées, sans dépôt visqueux, filtrent avec la plus grande facilité, et l'on peut filtrer 250 gr. environ en une ou deux heures au plus.

Mais ce procédé , si parfait qu'il soit au point de vue de la stérilisation de la culture filtrée, n'en a pas moins un très grave inconvénient : les filtres retiennent une grande partie des toxines de la culture, aussi doit-on employer de grandes quantités du filtrat obtenu pour conférer au lapin une immunité solide et durable. On peut donc stériliser les cultures qui ont atteint leur complet développement, au bout d'un séjour de deux à trois jours à l'étuve à 37°, en les additionnant d'un peu de chloroforme qui, outre son action antiseptique énergique, n'exerce aucune action fâcheuse sur les albuminoïdes microbiennes. La culture ainsi aseptisée doit être directement inoculée, sans filtration préalable : la décantation, ou même le chauffage pendant quelques heures à 65° suffisent pour séparer la culture du chloroforme ou pour faire disparaître le chloroforme par évaporation.

Quel que soit le moyen de stérilisation employé, que l'on se soit

adressé à la filtration ou au chloroforme, on ne doit pas employer la culture stérilisée en nature.

Il peut arriver que les cultures simplement stérilisées soient vaccinantes : Foà et Bonome les premiers, en 1888 (7), G. et F. Klemperer (17), Arkharow (1) l'ont observé; je l'ai constaté également dans quelques cas fort rares. Mais, en général les cultures simplement stérilisées vaccinent très difficilement; de très grandes doses sont mortelles; de très petites sont inefficaces; des doses moyennes rendent le lapin malade sans le vacciner. J'ai d'autre part observé que les lapins vaccinés au moyen de cultures stérilisées par la filtration et employées telles quelles, ne vaccinaient les lapins que très incomplètement. Quelques-uns de ces animaux succombaient à la première infection d'épreuve, souvent même avant le témoin; d'autres survivaient, mais ils maigrissaient, et au bout d'un mois succombaient après avoir perdu la moitié de leurs poids.

On peut dépouiller les cultures de ces propriétés toxiques en les exposant comme l'ont indiqué G. et F. Klemperer (17) pendant deux à trois jours à 41° ou 42° dans une étuve, ou mieux encore pendant une heure à deux heures à 60°, ou comme Foà et Scabia (14) pendant trois heures à 65°.

Ce chauffage des cultures pendant trois heures à 60-65° doit être fait avant la filtration; le chauffage du filtrat des cultures, tout en s'opposant à leur action nocive, ne développe nullement leurs propriétés vaccinantes. Lorsqu'on s'adresse au chloroforme pour stériliser les cultures on peut au contraire chauffer la culture avant ou après la stérilisation; mieux vaut même la chauffer après, car on sait que le chloroforme bout à 60°,8; le chauffage après stérilisation par le chloroforme a donc le double avantage de détruire les propriétés toxiques des cultures et de laisser subsister leurs propriétés vaccinantes, tout en enlevant par évaporation le chloroforme mis dans les cultures.

Je dois enfin insister sur le mode de chauffage qui dans ces opérations a une importance capitale. Le chauffage à l'étuve doit être proscrit surtout si l'on opère avec de grands ballons de cultures, et si ceux-ci sont obturés avec un capuchon de caoutchouc : au bout de trois heures, la température de la culture peut être de 65°, mais elle n'a certainement pas été telle pendant les trois heures de séjour à l'étuve. On doit en tous cas chauffer les cultures au moyen d'un bain-marie à 65°, enlever les capuchons de caoutchouc, et ne laisser le ballon obturé qu'avec les bouchons de ouate : c'est le seul moyen d'être sûr d'avoir un liquide dont la température constante a été celle du bain-marie, pendant tout le temps qu'elle y a séjourné.

Le chauffage au bain-marie donne des résultats constants; le chauffage à l'étuve expose à des mécomptes, comme je l'ai plusieurs fois observé.

G. et F. Klemperer (17) ont remarqué qu'on ne peut vacciner ni avec

les cultures dont le chauffage a été modifié ni avec celles auxquelles on ajoute des substances chimiques autres que le chloroforme. Le séjour pendant quatre à cinq jours à la température de la chambre leur fait perdre leur toxicité, mais les dépouille en même temps de toute propriété vaccinante.

Pour obtenir des résultats constants et comparables dans des expériences de vaccination par les cultures stérilisées, il est de toute nécessité de n'employer que des cultures de pneumocoques de virulence à peu près égale. On doit, en effet, vacciner non seulement avec des cultures aussi virulentes que celles qui servent pour l'infection d'épreuve (P. Foà et Bonome (7)), mais encore avec des cultures de première ou deuxième génération (Foà et Scabia (14), Mosny (19), de pneumocoques très virulents.

MM. Foà et Bonome (7) avaient en effet déjà noté que l'inoculation préventive de cultures filtrées de pneumocoques peu virulents n'était ni toxique ni vaccinante, et ne préservait pas les lapins contre l'injection d'épreuve de cultures vivantes et virulentes.

Lors même qu'on emploie comme vaccin des cultures stérilisées de pneumocoques très virulents, les résultats sont loin d'être aussi constants et aussi satisfaisants qu'on pourrait le supposer. Ainsi, MM. Foà et Scabia (14) ensemençaient du bouillon nutritif avec du pneumocoque très virulent provenant de sang de lapin mort de septicémie pneumonique. Ce sang recueilli dans une éprouvette était mis à l'étuve à 33 à 35°; au bout de vingt-quatre heures, l'éprouvette était scellée, et déposée à l'abri de la lumière, à la température de la chambre. Au bout de trente à quarante-cinq jours, le pneumocoque s'y montrait encore vivant et virulent comme au premier jour. Les bouillons ensemencés avec ce sang, stérilisés au chloroforme comme nous l'avons indiqué puis chauffés pendant trois heures à 60° à 65° étaient inoculés sous la peau de lapins, à petites doses pendant quatre à cinq jours consécutifs. Or, malgré la virulence de ces cultures, et le procédé de stérilisation employé, l'immunité obtenue était très inconstante et très peu solide : les lapins résistaient parfois à la première injection d'épreuve pratiquée huit jours après la vaccination, mais presque tous succombaient à la deuxième innoculation virulente d'épreuve. Leur sérum était impuissant à vacciner d'autres lapins.

En résumé, si favorables que soient les conditions dans lesquelles on se place, si virulentes que soient les cultures employées, si parfait que soit le chauffage destiné à les dépouiller de leurs propriétés toxiques en laissant subsister leur pouvoir vaccinant, si faible enfin que soit la déperdition des toxines lors de la stérilisation, l'emploi des cultures chauffées et stérilisées de pneumocoques virulents est un moyen de vaccination infidèle. Les expériences nombreuses que j'ai faites (19) m'ont fait abandonner définitivement ce moyen de vaccination et adopter l'emploi de macérations d'organes broyés de lapins morts de septicémie pneumonique.

4° *Vaccinations avec la macération filtrée d'organes de lapins morts de septicémie pneumonique.* — La technique de ce procédé de vaccination est des plus simples. On inocule à un lapin adulte du poids moyen de deux kilos, un demi-cc. environ d'une culture de pneumocoques très virulents qui, suivant qu'on l'injecte dans la veine ou sous la peau, doit tuer le lapin en douze à trente-six heures. Je me sers pour faire ces inoculations virulentes d'une culture de pneumocoque dans le sérum de lapin sain : ce milieu de culture donne aux pneumocoques même très atténués une virulence extrême.

Lorsque le lapin a succombé à l'inoculation intra-veineuse ou sous-cutanée de pneumocoques virulents et qu'on a constaté au microscope la présence, à l'état de pureté, de cet organisme dans le sang, on prend ses muscles et quelques viscères (foie, cœur, rate) qu'on hache menus avec tous les soins antiseptiques nécessaires. L'autopsie doit être faite et les organes pris et hachés le plus tôt possible après la mort, car le moindre degré de putréfaction diminue ou détruit complètement le pouvoir vaccinant de ces organes.

Le hachis ainsi obtenu est mis dans un ballon de verre stérilisé et additionné d'un poids d'eau distillée stérilisée double de celui du hachis des organes, et de quelques cristaux de thymol qui s'opposeront à la putréfaction sans exercer aucune action nuisible sur les toxines qu'on se propose de recueillir. On pourrait encore, avec les mêmes avantages, additionner cette macération de chloroforme, ou bien d'essences d'ail ou de moutarde.

Cette macération est alors déposée pendant vingt-quatre heures à l'abri de la lumière, dans un endroit frais, à la température extérieure en hiver lorsque cette température n'est pas supérieure à 10° C., en été dans une glacière.

Au bout de vingt-quatre heures, cette macération est filtrée sur un linge fin, et le résidu solide est exprimé fortement soit à la main, soit au moyen d'une presse. Le liquide épais, trouble, rougeâtre ainsi obtenu est filtré d'abord sur du papier Chardin : puis une deuxième fois à travers une bougie filtrante de Chamberland ou de d'Arsonval, adaptée à un appareil de Kitasato. Le vide obtenu avec une trompe à eau, et qui équivaut environ à la pression d'une atmosphère, suffit à donner en trente-six et quarante-huit heures 150 à 200 grammes d'un liquide limpide, transparent, rose, assez épais, qui doit être utilisé de suite, ou recueilli avec pureté dans des ampoules de verre stérilisées qu'on scelle à la lampe et qu'on conserve au frais à l'abri de la lumière.

Il est inutile d'employer, pour cette filtration des pressions élevées de 40 à 50 atmosphères, que donnent par exemple l'appareil de M. d'Arsonval à pression d'acide carbonique. Aussi les pressions de 300 à 400 atmosphères employées par MM. Emmerich et Fowitzky (4) nous semblent-elles fort exagérées.

MM. Foà et Bonome (7), qui, les premiers en 1888, se sont servis de ce

filtrat pour vacciner les lapins contre la septicémie pneumonique, en ont obtenu d'excellents résultats.

Les expériences nombreuses que j'ai faites (19) m'ont démontré que c'était là le mode de vaccination le meilleur, car il confère au lapin une immunité solide, qui persiste pendant un à deux et trois mois. De plus, les lapins ainsi vaccinés, après une courte et légère maladie, se rétablissent et engraissent, au lieu de maigrir et de succomber au bout d'un mois à six semaines, comme les lapins vaccinés au moyen des cultures chauffées et stérilisées.

Il est inutile de chauffer cette macération vaccinante comme les cultures : on doit l'employer après filtration sans chauffage préalable. Il semble que les pneumocoques ou leurs toxines aient perdu leur toxicité dans l'organisme du lapin qu'ils tuent, soit sous l'influence de l'élévation de température (40° à 41°,5) qu'ils provoquent, soit grâce à des modifications inconnues et indéterminées des toxines qu'ils sécrètent, ne laissant persister dans l'organisme du lapin qui a succombé que les seules substances vaccinantes.

5° *Vaccinations avec les exsudats pneumoniques humains.* — L'immunité déterminée expérimentalement chez le lapin par l'inoculation préventive de milieux stérilisés naturels (macération d'organes hachés de lapins morts de septicémie pneumonique) ou artificiels où le pneumocoque avait véc fit penser qu'on pourrait arriver au même résultat en inoculant au lapin des exsudats ou des humeurs provenant d'individus atteints de pneumonie franche.

M. Netter (22) pensant qu'au moment de la crise les pneumocoques perdent leur virulence, inocula aux lapins des exsudats de pleurésies à pneumocoques datant de longtemps, et des salives inoffensives des premières semaines, et les vaccina.

MM. G. et F. Klemperer (17), au contraire, montrèrent que les pneumocoques prélevés chez des pneumoniques après la crise n'avaient nullement perdu leur virulence, qu'ils étaient parfaitement capables de tuer la souris ou le lapin, mais qu'il n'en était pas moins possible pour cela de vacciner les lapins avec ces exsudats ou ces humeurs provenant de pneumoniques, et préalablement stérilisés, de même qu'on les vaccinait avec les cultures, ou avec les macérations stérilisées d'organes de lapins morts d'infection pneumonique. Ils vaccinèrent ainsi des lapins en leur injectant sous la peau 20 cc. d'un exsudat pleural purulent métapneumonique dont l'asepsie avait été constatée par un ensemencement préalable, ou bien en leur inoculant des crachats rouillés pris avant la crise et aseptisés par la chaleur.

Bien plus, MM. Klemperer observèrent que le sérum sanguin ou la sérosité des vésicatoires, prélevés chez des pneumoniques après la crise, se montraient capables non seulement de vacciner les lapins, mais même de les guérir, lorsqu'on les avait préalablement infectés avec du pneumocoque virulent. MM. Klemperer avaient observé cette action vac-

cinante et curative du sérum des pneumoniques jusqu'à trois mois après la crise, pendant un temps du reste variable comme la durée même de l'immunité chez l'homme.

Cependant M. Belfanti (2) qui répéta les expériences de MM. Klemperer avec des crachats pneumoniques chauffés à 60° n'obtint que des insuccès. Il essaya également de mélanger ces crachats à une égale quantité d'eau; il les laissa vingt-quatre heures dans la glace, les filtra sur papier, puis sur porcelaine, et en injecta 10 cc. dans le sang des lapins, et, dans ce cas encore, il n'obtint guère qu'un retard de la mort des animaux ainsi inoculés.

Aussi n'est-on pas surpris de voir M. P. Foà échouer presque constamment dans des expériences analogues qu'il entreprit avec M. Carbone (10, 11, 12) et avec M. Scabia (14). Ces auteurs, dans des séries d'expériences nombreuses et fort intéressantes s'adressèrent successivement au sérum sanguin prélevé chez des pneumoniqnes aux divers stades de la maladie avant la crise, ou chez des pneumoniques guéris, quelques heures à cinq jours après la crise. — Dans toutes ces expériences, le sérum des pneumoniques, avant ou après la crise, s'est montré toxique au même titre que les cultures, tantôt tuant les lapins par une intoxication rapide, sans présence de pneumocoques dans leur sang ni dans aucun de leurs organes, tantôt déterminant chez cet animal des paralysies aiguës et mortelles des extrémités antérieures et des muscles du cou. Si les lapins résistaient assez longtemps pour qu'on pût éprouver chez eux les effets d'une inoculation virulente, on les voyait souvent succomber avant les témoins.

Lorsqu'on prélève le sérum des pneumoniques longtemps après la crise, on n'observe plus ces effets toxiques, mais les lapins inoculés ne sont pas vaccinés.

Les savants italiens ne furent du reste pas plus heureux lorsqu'ils s'adressèrent directement à l'exsudat pulmonaire pris sur le cadavre et filtré, ou bien encore à l'extrait glycériné de poumons humains hépatisés filtré à la bougie de Chamberland, ou stérilisé au chloroforme, concentré ou dilué, chauffé ou non de 60 à 63°. Les lapins en expérience succombaient en huit à quinze jours, intoxiqués, sans pneumocoque ni dans le sang ni dans les organes.

Si réels que soient donc les faits observés par Netter et par G. et F. Klemperer, les expériences de Belfanti, et surtout de Foà, Carbone et Scabia montrent qu'il est très rare d'obtenir par ce procédé une immunité solide et durable contre l'infection pneumonique chez le lapin, et l'on ne saurait le recommander comme une méthode efficace de vaccination.

III. — LES TOXINES DU PNEUMOCOQUE

Les expériences que je viens de relater montrent à l'évidence que dans tous les milieux naturels (lapins inoculés) ou artificiels (bouillons de culture) où le pneumocoque a vécu, que ce microbe y soit encore vivant, qu'il y soit mort spontanément, qu'il y ait été détruit par le chloroforme ou qu'il en ait été séparé par la filtration, existe une substance dont l'inoculation au lapin rend cet animal réfractaire à l'action du pneumocoque vivant et virulent.

On s'efforça donc d'isoler cette substance des milieux de culture naturels ou artificiels stérilisés. A l'époque où l'on fit des recherches sur les cultures du pneumocoque, de nombreuses expériences avaient été déjà faites avec d'autres bactéries, qui démontraient que les substances toxiques et parfois vaccinantes qui s'étaient développées dans les cultures et qui s'y retrouvaient après la filtration étaient des substances protéiques. On chercha donc à extraire ces substances des milieux où elles étaient en solution en les précipitant à l'aide de l'alcool absolu ou du sulfate d'ammoniaque, ou bien en les dissolvant au moyen de la glycérine.

MM. Foà et Bonome les premiers en 1888 (7) obtinrent par l'action de l'alcool absolu ou du sulfate d'ammoniaque sur les cultures filtrées du pneumocoque un précipité qui, après dialyse, fut redissous dans l'eau; l'injection de cette solution au lapin le vaccina comme les cultures vivantes et virulentes.

MM. G. et F. Klemperer (17), qui reprirent ces expériences quelques années après, conclurent de leurs recherches que la toxine pneumonique ou *pneumotoxine* est une substance albuminoïde soluble dans l'eau et précipitée des cultures filtrées par l'alcool absolu : elle se montre alors sous l'aspect d'une poudre d'un blanc jaunâtre, amorphe, présentant les réactions générales des matières albuminoïdes.

Ils obtenaient cette substance en concentrant dans le vide à 35-37° leurs cultures qu'ils réduisaient de 500 à 200 grammes, puis ils la précipitaient dans deux litres d'alcool absolu faiblement acétique; six fois ils redissolvaient le précipité dans l'eau et six fois le précipitaient à nouveau par l'alcool absolu. Enfin le précipité dissous dans l'eau était injecté dans le sang du lapin. Cette injection, suivant la dose et par conséquent le degré de concentration de la solution, faisait succomber les plus petits lapins, et rendait les plus gros très malades. Mais, si avant cette série de précipitations par l'alcool, on prenait le soin de chauffer la culture pendant une à deux heures à 60°, ou si on l'évaporait dans le vide à 60°, on obtenait, par la même série de précipitations et de dissolutions, une substance albuminoïde de coloration plus jau-

nâtre, et dont la solution aqueuse, beaucoup moins toxique, vaccinait les lapins plus facilement, plus sûrement et sans fièvre.

MM. Foà et Carbone, qui tout récemment ont repris leurs premières recherches, ont en effet observé que le précipité obtenu par l'action de l'alcool, du sulfate de magnésie ou du sulfate d'ammoniaque sur les cultures non chauffées peut tuer en six jours les lapins par intoxication, et que c'est à cette toxine qu'on doit attribuer l'œdème sous-cutané provoqué par l'inoculation au lapin du pneumocoque vivant et virulent.

Ils ont en outre noté que l'ébullition de la solution aqueuse de ce précipité alcoolique lui faisait perdre ses propriétés vaccinantes.

Enfin, de leurs expériences, il résulte que le précipité alcoolique des cultures n'est pas doué de propriétés vaccinantes aussi actives que celui obtenu par le sulfate d'ammoniaque, et qu'il n'agit qu'à doses plus élevées, et après un temps plus long.

Lors même, d'ailleurs, qu'on s'adresse au sulfate d'ammoniaque pour précipiter cette substance vaccinante, il faut se servir toujours de cultures très virulentes et employer des doses élevées de la solution aqueuse du précipité, ou bien de petites doses injectées dans le sang pendant trois à quatre jours consécutifs. On obtient alors une immunité aussi solide et aussi persistante qu'avec le filtrat des cultures ou de la macération du hachis d'organes de lapins tués par le pneumocoque.

Le vaccin pneumonique peut encore être extrait des cultures du pneumocoque, non plus en l'y précipitant au moyen de l'alcool ou du sulfate d'ammoniaque, mais en l'y prenant par digestion de ces cultures avec de la glycérine stérilisée.

C'est ainsi que G. et F. Klemperer (17) laissaient digérer de la glycérine stérilisée avec une culture du pneumocoque sur gélose, pendant une à deux heures, à la température de 60°. Puis, ils filtraient et inoculaient ce filtrat au lapin. L'immunité ainsi obtenue dépend de la concentration de la solution et de la dose de l'injection. Ils l'ont obtenue deux fois, cinq jours après l'injection sous-cutanée au lapin de 12 cc. de cet extrait.

MM. Foà et Scabia (14) ont obtenu constamment une immunité très solide en se servant comme vaccin de sang de lapin mort de septicémie pneumonique. Ce sang, recueilli dans une éprouvette stérilisée, était d'abord exposé pendant vingt-quatre heures dans une étuve à 35°, puis conservé pendant dix jours au moins, un mois au plus, à l'obscurité, à la température de 16 à 18° c. Au bout de ce temps, on mettait ce sang à digérer pendant vingt-quatre heures avec une solution aqueuse de glycérine à 5 p. 100; on filtrait, puis on injectait ce filtrat au lapin à doses faibles pendant quatre à cinq jours consécutifs. Ces auteurs ont noté que si l'on prenait ce sang frais, sans lui faire subir de séjour prolongé à l'obscurité et au frais, et qu'on le traitât de même par la glycérine,

l'injection au lapin du filtrat obtenu non seulement ne le vaccinait pas, mais le faisait périr à la première inoculation virulente d'épreuve.

IV. — L'IMMUNITÉ PNEUMONIQUE

Les expériences de vaccination pneumonique que j'ai faites en employant des vaccins d'origines diverses m'ont conduit à préférer le filtrat d'un hachis d'organes de lapin mort de septicémie pneumonique à tous les autres liquides vaccinaux. J'ai montré que ce vaccin était préférable parce qu'il était presque complètement dépourvu de toxicité, parce que son inoculation au lapin n'était jamais suivie, chez cet animal, d'amyotrophies et de paralysies, comme l'inoculation des cultures insuffisamment chauffées, parce qu'enfin aucun autre vaccin ne conférait au lapin, à dose égale, une immunité aussi solide et aussi persistante. J'ajouterai que ce liquide vaccinal me paraît être celui dont les effets sont le plus constants, et, par suite, sont le plus faciles à comparer dans une longue série d'expériences.

A quelque procédé de vaccination que l'on se soit adressé, et quel que soit le mode d'extraction de la toxine que l'on ait préféré, on doit, en tous cas, ne jamais se servir que de pneumocoques très virulents : cette condition domine toutes les autres.

Cette condition remplie, on peut vacciner les lapins les plus gros (2 kilos à 2^{kil},5) en leur inoculant soit 10 cc. dans la veine de l'oreille, soit 24 cc. sous la peau de culture chauffée et stérilisée, ou de macération de hachis d'organes de lapin mort de septicémie pneumonique.

On peut injecter ces doses de vaccin en une seule fois ou en trois à quatre jours consécutifs. On détermine alors chez le lapin une maladie légère, passagère, sorte d'ébauche de septicémie pneumonique caractérisée par de la perte de l'appétit, de la diarrhée, de l'amaigrissement et une ascension de la température qui s'élève à 40° ou 41°,5. Au bout de vingt-quatre à quarante-huit heures, l'animal reprend son appétit normal, la température tombe et la diarrhée cesse.

L'immunité du lapin se manifeste trois à quatre jours après l'inoculation vaccinante intra-veineuse, ou seulement quatorze jours après lorsque l'injection du vaccin a été faite sous la peau (Klemperer (17).

La date de l'apparition de l'immunité à la suite des inoculations progressivement croissantes et successives de liquides toxiques stérilisés est un peu plus tardive, mais peut s'observer du 5e au 6e jour, lorsque les inoculations vaccinantes ont été faites en trois ou quatre jours consécutifs.

Lorsqu'on vaccine le lapin au moyen de cultures atténuées, on ne peut éprouver l'immunité du lapin au moyen d'une inoculation virulente que lorsque l'animal supporte sans aucune réaction l'inoculation

intra-veineuse de 2 ou 3 cc. de ces cultures atténuées, au bout d'une semaine environ.

On n'avait pu, jusqu'à ces derniers temps, rapprocher la date de l'injection d'épreuve de celle de l'injection vaccinante.

Lorsque l'inoculation virulente d'épreuve suit de trop près la vaccination, le lapin meurt plus rapidement que le témoin. Si la vaccination est insuffisante, dans les cas par exemple où l'on s'est servi de cultures de pneumocoques plus ou moins atténuées, l'inoculation virulente d'épreuve tue le lapin qui succombe plus ou moins tardivement après le témoin : l'examen de son sang n'y décèle que peu ou pas de pneumocoques, mais y montre la présence d'une grande quantité de leucocytes; seul, souvent, l'ensemencement de ce sang permet d'y mettre en évidence la présence du pneumocoque.

Tout récemment, M. F. Klemperer (18) est parvenu à rapprocher la date de l'inoculation virulente d'épreuve de celle de l'injection vaccinante, à hâter, par conséquent, l'apparition de l'immunité en réduisant le liquide de culture de pneumocoques au dixième de son volume, par évaporation dans le vide à 60°. Il obtenait avec ce vaccin, en trois jours, une immunité complète et dix fois plus forte que celle obtenue avec la même dose de culture non concentrée. Il est même parvenu, avec ce liquide, à immuniser les lapins immédiatement après l'infection, et, comme nous le verrons plus loin, à guérir chez ces animaux une infection pneumonique subaiguë.

Lorsqu'on se place dans les conditions que j'ai signalées, on obtient chez le lapin une immunité remarquablement solide; il peut supporter l'injection dans le sang, quatre jours après sa vaccination, de 1 cc. de sang de lapin mort de septicémie pneumonique; alors que deux gouttes de ce sang tuent les témoins en douze heures.

Les premières inoculations virulentes sont suivies parfois d'un malaise passager (fièvre 40°, perte d'appétit, diarrhée), mais au bout de vingt-quatre heures, l'animal est complètement rétabli. Lorsqu'on répète ces inoculations virulentes tous les huit jours, les effets toxiques qu'elles déterminent vont en s'atténuant, et le lapin supporte, sans aucune réaction, la 4e ou la 5e injection des pneumocoques les plus virulents, aux doses de 1 à 2 cc.

La *durée* de cette immunité est des plus variables : Foà (5 et 6) l'a vu persister six mois. G. et F. Klemperer (17), en renouvelant chaque semaine les inoculations virulentes, ont vu l'immunité persister encore au bout d'un mois. Plusieurs animaux que j'avais vaccinés avec du filtrat de hachis d'organes de lapins morts de septicémie pneumonique (19) et auxquels j'inoculais chaque semaine des cultures virulentes, se sont montrés réfractaires au bout de trois mois, et si je n'ai pu suivre plus longtemps la persistance de leur immunité, c'est que j'ai dû les sacrifier pour étudier leur sérum. Parfois, sans qu'on puisse en saisir les causes, on voit cette immunité qui, pendant un certain

temps, s'était montrée remarquablement solide, disparaître tout à coup, et l'animal succombe à une inoculation virulente. Dans ce cas encore, comme lorsqu'il s'agit des vaccinations imparfaites, on constate un nombre considérable de leucocytes dans le sang, et l'ensemencement du sang permet souvent seul d'y déceler la présence du pneumocoque.

Cette immunité artificielle du lapin contre la septicémie pneumonique peut se transmettre *héréditairement*. G. et F. Klemperer (17) l'ont observé dans un cas : deux lapins (mâle et femelle) vaccinés eurent six petits qui, trois semaines après leur naissance, subirent une inoculation virulente à laquelle un seul succomba : les cinq autres résistèrent à deux autres inoculations virulentes mortelles pour les témoins. Il semble pourtant que la *transmission héréditaire* de cette immunité soit inconstante et peut-être même assez rare, car M. P. Foà (5) n'a observé que des faits négatifs.

Presque tous les bactériologistes qui sont parvenus à conférer artificiellement au lapin l'immunité contre la septicémie pneumonique ont cherché à saisir les conditions de cette immunité : ils ont cherché ce que devenaient les pneumocoques injectés dans le sang des animaux vaccinés et ont ainsi été amenés à étudier les humeurs, et, en particulier, le sérum sanguin des lapins réfractaires.

G. et F. Klemperer (17) ont injecté dans la veine marginale de l'oreille des lapins vaccinés 1 cc. d'une culture virulente du pneumocoque et ont examiné le sang de ces lapins immédiatement après l'inoculation virulente, puis deux heures, et enfin un jour après. Immédiatement après l'injection virulente dans le sang, le nombre des leucocytes ne s'était pas accru ; on y retrouvait quelques rares pneumocoques très difficiles à déceler, libres ou inclus dans les cellules de la rate. L'inoculation de $2^{cc},5$ de ce sang dans les veines d'un lapin était complètement inoffensive pour cet animal, peut-être, disent MM. Klemperer, parce qu'on lui introduisait dans le sang du sérum curateur en même temps que le pneumocoque. Cette interprétation n'est guère justifiée par ce fait, que j'ai mis en évidence, que la culture du pneumocoque dans le sérum des lapins vaccinés, âgée de vingt-quatre heures, tue en quelques heures les lapins auxquels on l'inocule. Il semble bien plus vraisemblable que l'innocuité de l'inoculation de MM. Klemperer tient plutôt à la faible quantité numérique des pneumocoques ainsi injectés, puisque eux-mêmes reconnaissent qu'il était extrêmement difficile de retrouver quelques pneumocoques dans les nombreuses préparations microscopiques qu'ils faisaient avec ce sang : cette inoculation n'est, en effet, qu'une injection extrêment diluée d'une culture virulente, et l'on sait que le lapin résiste quelquefois à de telles injections.

Deux heures après l'inoculation, MM. Klemperer ont trouvé dans le

sang une grande quantité de leucocytes, mais aucun pneumocoque, ni dans les leucocytes ni dans les cellules de la rate.

Au bout de vingt-quatre heures après l'inoculation, tout était revenu à l'état normal : il n'y avait plus dans le sang ni pneumocoques ni leucocytes en nombre anormal.

On est assez surpris de voir MM. Klemperer conclure de ces recherches que le sérum sanguin des lapins vaccinés ne détruit pas les pneumocoques, mais détruit la toxine : il n'est pas bactéricide, il est antitoxique. Les pneumocoques désarmés, réduits à l'état de saprophytes, sont rapidement détruits par les cellules de l'organisme et principalement par les leucocytes surtout dans la rate.

L'observation si curieuse de MM. Klemperer sur le sort du pneumocoque introduit dans le système circulatoire des lapins vaccinés faisait évidemment prévoir une tout autre conclusion, et l'on ne s'attendait guère à voir les auteurs nier le pouvoir bactéricide du sérum, alors que la phagocytose ne semble jouer qu'un rôle fort effacé, puisque MM. Klemperer eux-mêmes n'accordent aux leucocytes qu'une action destructive sur des microbes rendus inoffensifs par la destruction de leurs toxines.

MM. Klemperer ont également étudié *in vitro* l'action de ce sérum des lapins vaccinés sur le pneumocoque. Ce microbe ensemencé dans des tubes de ce sérum placés à l'étuve à 37° s'y développait autant que dans le bouillon nutritif ordinaire ou dans le sérum des lapins sains. Ces cultures donneraient encore des cultures positives, quand on les réensemence dans le bouillon. De plus, non seulement le sérum des lapins vaccinés ne serait pas bactéricide, mais même il n'atténuerait pas le pneumocoque, puisque les cultures de vingt-quatre heures dans le bouillon, filles de cultures de quatre jours dans le sérum du lapin vacciné seraient mortelles pour le lapin.

Ce pouvoir bactéricide du sérum des lapins vaccinés pour le pneumocoque avait été déjà nié, avant le mémoire de MM. Klemperer, par MM. Foà et Carbone (10); il le fut, depuis, par M. Arkharow (1). D'après ce dernier auteur, le pneumocoque se développe, mais il dégénère et s'atténue dans le sérum des animaux vaccinés et dans leur organisme même : on l'y retrouverait alors à l'état de formes involutives, des plus variables, souvent bacillaires : ces soi-disant pneumocoques dégénérés et atténués pourraient donner au lapin une maladie chronique (diarrhée, amaigrissement, température normale) qui les tuerait en deux à trois semaines ou les laisserait guérir, et les lapins auraient alors acquis une immunité incomplète contre le pneumocoque.

Les expériences nombreuses que j'ai faites (19 et 20), et que j'ai répétées depuis, m'ont constamment donné des résultats contraires à ceux obtenus par ces divers auteurs.

En ensemençant comparativement une même culture de pneumo-

coque virulent dans du sérum de lapin sain et dans du sérum de lapin vacciné, et en exposant ces cultures à une température de 35° à 37°, à l'abri de la lumière, je vis constamment les premières former dès le lendemain un dépôt considérable, épais, laiteux : de très alcalin qu'il était, le sérum était devenu extrêmement acide; de plus, cette culture si abondante et d'un développement si rapide avait perdu dès le deuxième jour sa végétabilité, et dès le troisième ou quatrième sa virulence, au point qu'une injection de 1 cc. à la souris était absolument inoffensive.

La culture dans le sérum des lapins vaccinés conserve au contraire son alcalinité initiale et une limpidité parfaite qui pourrait faire croire à une destruction complète des pneumocoques, si le réensemencement ne démontrait qu'il s'y trouve encore, doué de toute sa vitalité et de sa virulence. Puis, au bout d'une quinzaine de jours, peu à peu le liquide se trouble lentement, son alcalinité diminue, et vers la cinquième ou sixième semaine présente le dépôt abondant, laiteux et la forte acidité des cultures dans le sérum des lapins sains : le pneumocoque s'y montre encore vivant et virulent comme au premier jour, soit qu'on injecte directement cette culture, soit qu'on inocule des cultures filles. Ce n'est que dans le courant de la sixième ou de la septième semaine que ces cultures dans le sérum des lapins vaccinés ont perdu leur végétabilité et leur virulence.

J'avais, dans mes premiers mémoires (19 et 20), interprété ces expériences dans le sens de l'absence de pouvoir bactéricide du sérum des lapins vaccinés.

De récentes recherches ne me permettent plus de pouvoir actuellement conclure de cette longévité anormale du pneumocoque dans ce sérum à la négation de son pouvoir bactéricide.

Ce retard apporté au développement du pneumocoque qu'on y ensemence plaide au contraire formellement en faveur de ce pouvoir bactéricide, qui est constant, mais qui s'y révèle à des degrés variables comme la solidité de l'immunité du lapin qui a fourni ce sérum, et persiste presque aussi longtemps que l'immunité même du lapin que des inoculations virulentes hebdomadaires ne viennent pas renforcer. Que le sérum des lapins vaccinés ne tue pas le pneumocoque qu'on y ensemence, pourvu qu'il entrave son développement et retarde sa croissance, sans même atténuer sa virulence, cela suffit, je pense, à démontrer la réalité de l'action nocive du sérum des lapins vaccinés sur le pneumocoque.

Quant à l'*action antitoxique de ce sérum*, MM. Klemperer (17) semblent l'avoir démontrée, car, si l'injection de cultures très toxiques filtrées sans chauffage préalable tue les lapins ou les rend très malades, le mélange à volume égal de ces mêmes cultures avec le sérum de lapins vaccinés ne tue pas cet animal, ou n'élève du moins que légèrement et pendant très peu de temps sa température. D'après MM. Klemperer

cette même action antitoxique du sérum des lapins vaccinés s'exercerait sur les lapins préalablement infectés, et ce sérum détruirait les toxines que les pneumocoques ont déjà sécrétées dans l'organisme, et les détruirait à mesure qu'elles se forment.

MM. Klemperer déclarent enfin ne pouvoir résoudre la question de savoir si le sérum des lapins vaccinés empêche les pneumocoques de sécréter leur toxine, lorsqu'on les inocule au lapin vacciné. Les expériences que j'ai faites *in vitro* (19 et 20) démontrent qu'en effet cette sécrétion des toxines du pneumocoque ne se fait pas dans le sérum des lapins vaccinés, non que ce microbe y soit atténué, ni même vraisemblablement parce que la toxine y serait détruite au fur et à mesure de sa formation, mais uniquement parce que le pneumocoque s'y développe peu, n'y prolifère que peu ou pas, et que ceux qui y ont été transplantés par l'anse de platine au moment du réensemencement ne se trouvent pas en nombre suffisant pour sécréter une quantité appréciable de toxines. C'est du reste là chose fort difficile à juger, et des expériences que j'ai entreprises récemment ne me permettent pas encore de résoudre cette question.

Le *sérum sanguin des lapins vaccinés vaccine contre la septicémie pneumonique* les animaux (lapins et souris) auxquels on l'inocule; mais les résultats obtenus par les divers auteurs sont extrêmement variables. MM. G. et F. Klemperer (17) ont déterminé, par ce procédé, une immunité solide, persistante et rapide : du sérum recueilli chez un lapin qui supporte sans fièvre l'injection intra-veineuse d'un demi-cc. d'une culture des plus virulentes, et, injecté dans la veine de l'oreille d'un lapin, préserverait sûrement cet animal contre les inoculations virulentes pratiquées un jour, quatorze jours et même quatre semaines après l'injection du sérum du lapin vacciné.

M. Arkharow (1) serait parvenu à vacciner les lapins en leur inoculant du sérum de lapins vaccinés; il est vrai d'ailleurs qu'il les infectait avec des cultures peu virulentes, puisque les témoins ne succombaient qu'en quatre ou cinq jours.

MM. Foà et Carbone (10, 11, 12) ont également pu rendre réfractaires à l'action de pneumocoques très virulents les souris auxquelles ils inoculaient deux à quatre gouttes de sérum de lapin vacciné prélevé le vingt-quatrième jour de la vaccination. L'inoculation sous-cutanée de petites doses répétées de ce même sérum pouvait aussi conférer l'immunité au lapin. Pourtant, dans des expériences reprises plus tard en collaboration avec M. Scabia, M. P. Foà (14) montra que le sérum sanguin des lapins vaccinés ne possède que des propriétés vaccinantes fort inconstantes. Son action immunisante dépend surtout du moment où on le recueille, c'est-à-dire du temps écoulé entre la dernière inoculation virulente d'épreuve et la saignée de l'animal. C'est le cinquième jour après cette inoculation virulente que le sérum des lapins vaccinés possède le degré maximum de son action vaccinante : c'est donc à cette

époque qu'on doit le recueillir. L'inoculation de ce sérum rend le lapin réfractaire, mais le fait maigrir de 200 à 300 grammes en cinq jours, et souvent l'animal succombe à la troisième ou quatrième injection virulente d'épreuve, sans qu'on puisse d'ailleurs constater la présence du pneumocoque dans ses organes, mais avec un affaiblissement progressif et rapide.

Comme M. Foà et Scabia, je pense, d'après quelques expériences que j'ai faites, qu'en effet le sérum des lapins vaccinés, alors même qu'on le recueille au moment où il est doué du maximum de ses propriétés vaccinantes, n'est qu'un vaccin souvent infidèle, en tous cas, toujours moins actif que les macérations de hachis d'organes de lapins morts de septicémie pneumonique.

V. — GUÉRISON DE LA SEPTICÉMIE PNEUMONIQUE EXPÉRIMENTALE

Dès leurs premières recherches sur la vaccination du lapin contre la septicémie pneumonique et sur les propriétés des humeurs des animaux vaccinés, MM. Foà et Bonome (7) injectèrent du sérum de lapin vacciné dans les veines de lapins qui avaient reçu sous la peau une inoculation virulente soit simultanée, soit vingt-quatre heures avant. Il est vrai que la plupart de leurs lapins succombèrent, parfois un peu plus tard que les témoins; mais quelques animaux résistèrent, guérirent, et se montrèrent désormais réfractaires aux inoculations de pneumocoques virulents.

Ces premiers essais de MM. Foà et Bonome ne furent repris que trois ans après par MM. G. et F. Klemperer, Emmerich et Fowitzky, puis par Mosny, Foà, Carbone, Scabia, Arkharow et Janson.

Ces divers auteurs se sont efforcés de guérir les lapins préalablement infectés en leur injectant, plus ou moins longtemps après l'infection, soit du sérum sanguin, soit une macération de hachis d'organes et de tissus de lapins vaccinés, soit la solution aqueuse du précipité obtenu par l'action du sulfate d'ammoniaque ou de l'alcool absolu sur ce sérum ou cette macération, soit enfin, et plus récemment, des cultures du pneumocoque chauffées, concentrées et stérilisées.

I. — Le sérum des lapins vaccinés peut être recueilli par une saignée incomplète des carotides ou des artères fémorales, qui, d'après MM. Klemperer (17), pourrait donner 15 à 20 cc. de sérum sans faire périr l'animal. Je n'ai trouvé aucun avantage à ces saignées incomplètes, qui jamais ne m'ont fourni une telle quantité de sérum, et qui, sans tuer l'animal sur le coup, ne l'ont guère laissé survivre que quinze jours à trois semaines au plus. Je préfère saigner complètement le lapin par section du cou, après avoir coupé les poils et désinfecté au sublimé la région cervicale antérieure. Le sang est reçu dans un entonnoir stérilisé, qui

le déverse dans un ballon également stérile : ce ballon est déposé, incliné, dans un endroit frais, à l'abri de la lumière, à la température extérieure en hiver ou dans une glacière en été. Le lendemain, le ballon est replacé dans une position verticale, et quarante-huit heures après la saignée, on peut recueillir, pour un lapin de 2 kilos, de 25 à 35 cc. de sérum.

M. Janson (16) préfère à juste titre à ce procédé un peu long la centrifugation du sang obtenue par la saignée : en quelques minutes ce procédé donne en moyenne 40 cc. de sérum par animal.

II. — La faible quantité de liquide immunisant obtenu par ce procédé, lui a fait généralement préférer l'emploi d'une macération de hachis d'organes et de tissus de lapins vaccinés. Cette macération doit être faite et filtrée comme celle dont j'ai parlé pour la vaccination des lapins.

III. — MM. Klemperer (17) ont obtenu par l'action de l'alcool ou du sulfate d'ammoniaque sur cette macération une *antipneumotoxine* analogue à la *pneumotoxine* que les mêmes procédés d'extraction leur avaient permis de retirer de la macération des organes et tissus hachés de lapins morts de septicémie pneumonique. Comme la toxine, cette antitoxine est une substance qui donne les réactions des matières albuminoïdes : précipitée par l'alcool absolu ou par le sulfate d'ammoniaque, elle se montre sous l'aspect d'une poudre faiblement brunâtre dont la solution aqueuse injectée à la dose de 8 cc. dans les veines du lapin a pu le guérir quatre heures après l'infection, mais jamais après douze heures.

IV. — Quel que soit le liquide employé dans ces essais de guérison, qu'on s'adresse au sérum, à la macération filtrée ou à la solution aqueuse du précipité alcoolique ou ammoniacal de cette macération, on doit en tout cas ne jamais utiliser qu'un liquide provenant de lapins dûment vaccinés, ayant déjà résisté à plusieurs inoculations très virulentes, et pris, comme l'a indiqué M. Foà, environ cinq jours après la dernière inoculation virulente, au moment où les humeurs de l'animal vacciné semblent posséder le maximum de leurs propriétés vaccinantes et thérapeutiques.

Même en se plaçant dans des conditions en apparence identiques, les résultats obtenus par les différents auteurs sont des plus variables.

MM. Emmerich et Fowitzky (4) ont fait inhaler à des lapins des cultures virulentes, et l'injection quatre heures après de 28 cc., puis de 12 cc., sous la peau, de macération filtrée, ont guéri le lapin, tandis que le témoin mourut en trois jours.

MM. G. et F. Klemperer (17) ont injecté 8 cc. de sérum de lapin vacciné dans le sang de lapins infectés depuis vingt-quatre heures : la fièvre de 40°,5 à 41° tombait en vingt-quatre heures : douze expériences ont toutes donné des résultats positifs. L'injection de la même dose de sérum de lapin vacciné, sous la peau de lapins infectés depuis six à douze

heures, n'a donné que des résultats fort inconstants. Si l'on attendait vingt-quatre heures après l'infection, le lapin succombait le plus souvent. Avant de faire leur injection thérapeutique, MM. Klemperer mettaient hors de contestation l'infection des lapins qu'ils inoculaient, en prélevant quelques gouttes de leur sang, qui se montrait au microscope chargé de pneumocoques, et tuait les lapins auxquels on l'inoculait.

MM. Klemperer ont obtenu des résultats identiques en inoculant aux mêmes doses que le sérum, en même temps que la culture virulente, ou dix heures après une dose semblable du filtrat d'une macération de tissus hachés de lapins vaccinés.

Enfin, l'inoculation de 8 cc. d'une solution aqueuse de leur *antipneumotoxine* dans les veines du lapin a pu le guérir quatre heures après l'infection, mais jamais douze heures après.

M. Janson (16) a obtenu des résultats également favorables.

Les résultats que j'ai obtenus (19) sont malheureusement loin d'être aussi heureux que ceux de ces auteurs : sur onze expériences, je n'ai pu qu'une seule fois guérir le lapin : dans ce seul cas, le liquide infectant était une culture virulente qui, à la dose de 1/4 cc., fit succomber le témoin en deux jours; le sérum curateur avait été inoculé dans le sang, au même point que la culture virulente, à la dose de 10 cc. et six heures et demie après.

MM. Foà et Carbone (6 et 12) eurent également des résultats peu favorables : en injectant le sérum de lapins vaccinés en même temps que des pneumocoques virulents (sang de lapin mort de septicémie pneumonique) ou peu de temps après, ils virent tous leurs animaux succomber : on ne retrouvait le pneumocoque qu'au point d'inoculation; mais il n'y en avait ni dans le sang, ni dans les organes. MM. Foà et Carbone n'eurent de succès que lorsqu'ils infectaient leurs animaux avec des cultures dans le bouillon. Ils attribuent très judicieusement ces résultats heureux à la virulence relativement plus faible de leur inoculation infectante.

D'ailleurs, M. Arkharow (1) n'aurait pu guérir ses lapins que lorsqu'il injectait le sérum curateur immédiatement après l'inoculation virulente, au même point qu'elle, sous la peau, ou bien alors dans le sang si l'inoculation infectante avait été faite sous la peau. Quatorze heures après l'inoculation virulente, le sérum des lapins vaccinés n'est plus curateur que si on l'injecte dans le sang. Il est fort difficile de discuter les expériences de M. Arkharow, car il s'est servi, dans ses inoculations infectantes, de cultures de pneumocoques âgées de dix à quarante-cinq jours, à la dose de 1/4 à 1/2 cc. Cette longue persistance de la virulence et même de la vitalité du pneumocoque est tellement extraordinaire qu'on a le droit d'en être surpris. Pour d'autres raisons analogues je m'abstiendrai de discuter plus longuement les expériences de M. Arkharow.

La discordance des conclusions auxquelles arrivent les expérimentateurs que je viens de mentionner peut tenir à diverses causes :

La plus importante est la virulence de l'injection infectante : on peut presque toujours arrêter pendant les vingt-quatre premières heures une infection qui ne tue le témoin qu'en plus de trois jours; on ne peut jamais empêcher le lapin de succomber à une septicémie mortelle en moins de vingt-quatre heures.

On peut dans ce dernier cas, parfois empêcher la mort, si l'inoculation de sérum ou de macération est faite à la dose de 10 cc. en même temps que l'injection virulente, ou presque aussitôt après (six heures au plus), et au même point qu'elle, dans le sang. Une inoculation de sérum dans le sang, faite dans ces conditions, ne guérit même pas, d'habitude, un lapin infecté par la voie sous-cutanée. Et cela mérite d'être noté, car le sérum paraît, dans ces conditions, agir plus comme agent bactéricide que comme substance antitoxique.

L'insuffisance de l'immunité des lapins vaccinés qui ont fourni le liquide thérapeutique, le plus léger degré de putréfaction de ce liquide, sont des conditions suffisantes à empêcher toute action curative ou même vaccinante de ce liquide, comme l'ont montré MM. Klemperer, Emmerich et Fowitzky.

On devra enfin toujours recueillir ce liquide chez les lapins vaccinés lorsque la fièvre qui a suivi leur dernière inoculation virulente a complètement cessé. Pourtant, MM. Emmerich et Fowitzky se seraient servis avec succès de macération d'organes de lapins vaccinés dans lesquels ils auraient trouvé quelques pneumocoques végétables au moment où ils les avaient sacrifiés.

V. — Dans ces expériences de guérison de la septicémie pneumonique, on a pu mettre en évidence un fait dont l'importance est extrême pour l'application à l'homme de cette thérapeutique de la pneumonie.

Cette propriété curative du sérum et des extraits organiques des lapins vaccinés ne s'exerce pas seulement sur les animaux de même espèce, mais aussi sur des animaux d'espèces différentes, doués d'une réceptivité pour le pneumocoque au moins aussi grande que celle du lapin.

C'est ainsi que MM. Emmerich et Fowitzky (4) ont pu guérir les souris en leur injectant $1^{cc},5$ de macérations d'organes de lapins vaccinés, immédiatement, ou même cinq heures après leur avoir inoculé $0^{cc},3$ d'une culture virulente étendue d'un volume égal d'eau : les souris témoins succombaient en deux jours. MM. Foà et Carbone (12) ont obtenu le même succès en inoculant des souris préalablement infectées du sérum de lapins vaccinés. Ils ont montré (11) que 2 à 4 gouttes de ce sérum prélevé au vingt-quatrième jour de la vaccination préservaient souvent les souris contre le virus pneumonique le plus fort.

MM. G. et F. Klemperer (17) avaient d'autre part déjà constaté cette action curative du sérum des pneumoniques (sérum sanguin ou sérosité

de vésicatoires), après la crise, sur la septicémie pneumonique du lapin.

VI. — MM. Foà et Scabia (14), ont fait une autre constatation également fort importante au point de vue de la spécificité de l'action curative des humeurs des lapins vaccinés sur l'infection pneumonique. Ces auteurs ont observé que le sérum des animaux naturellement réfractaires au pneumocoque ne pouvait vacciner les animaux réceptifs (lapins ou souris), même si on renforçait cette immunité naturelle par l'inoculation préalable de pneumocoques très virulents. Ainsi, du sérum de chien pris trente-deux jours après une inoculation de pneumocoques très virulents n'a pu ni vacciner ni guérir les lapins contre la septicémie pneumonique quelles que soient la dose et la voie de l'injection, bien plus, l'injection de ce sérum les faisait succomber plus rapidement que les témoins, et avec des lésions plus accentuées.

Ce fait est d'autant plus intéressant, que j'ai pu constater par des expériences *in vitro* que le sérum du chien possède à l'égard du pneumocoque des propriétés bactéricides en apparence identiques à celles du sérum des lapins vaccinés.

VII. — Tout récemment, M. F. Klemperer (18) a démontré que la séro-thérapie ou immunisation médiate, pouvait être remplacée par l'immunisation immédiate, c'est-à-dire par l'inoculation directe de la toxine du pneumocoque, à la condition d'en inoculer de grandes quantités.

Il a donc réduit des bouillons de culture du pneumocoque au 1/10 de leur volume en les faisant évaporer dans le vide à 60°.

En injectant ce liquide concentré au lapin, il a obtenu, en trois jours, une vaccination complète et dix fois plus solide que celle obtenue avec la même dose de culture non concentrée.

En outre, il a pu guérir les lapins d'une infection pneumonique subaiguë mortelle en quatre à six jours pour les témoins, en leur inoculant pendant trois jours, deux fois par jour, 5 cc. de culture concentrée au 10e, et en commençant ces inoculations vingt-quatre heures après l'infection.

VI. — THÉORIES DE L'INFECTION PNEUMONIQUE ET DE L'IMMUNITÉ

L'ensemble des faits que je viens d'exposer montre à l'évidence qu'on peut rendre le lapin réfractaire à l'infection pneumonique expérimentale et même que dans certaines conditions plus restreintes, moins bien déterminées, on peut arrêter chez cet animal l'évolution de la septicémie pneumonique.

En même temps que de divers côtés, différents expérimentateurs vérifiaient ces faits et les mettaient, dans leurs grandes lignes au moins,

à l'abri de toute contestation, chacun voulut interpréter à sa façon les résultats de ses expériences, expliquer l'action des toxines pneumoniques, révéler le mécanisme de l'immunité.

Mais dans cette partie toxicologique et pathogénique de l'immunité pneumonique, tout est hypothèse, tout repose sur une inconnue qui est la toxine elle-même; aussi n'insisterai-je guère sur ces théories pathogéniques variables à l'infini, et ne reposant sur aucun fait précis qui les mette hors de contestation.

Il semble actuellement démontré que dans l'infection pneumonique, qu'il s'agisse de la pneumonie franche de l'homme, ou de la septicémie pneumonique expérimentale du lapin, une grande part revient à l'intoxication dans la pathogénie des manifestations morbides.

Chez l'homme, qui peut être considéré comme réfractaire dans une assez large mesure à l'infection pneumonique, les phénomènes généraux ne peuvent guère être mis sur le compte de la lésion pulmonaire. Et pourtant l'infection reste presque toujours localisée aux poumons; ce n'est qu'exceptionnellement que le pneumocoque franchit les limites de cet organe pour se répandre dans la circulation générale; hormis les cas très rares de septicémie pneumonique chez l'homme, de méningite aiguë cérébro-spinale épidémique (Foà et Bordoni-Uffreduzzi (8 et 9) on ne retrouve que très rarement le pneumocoque dans le sang des pneumoniques; Pernice et Alessi, Orthenberger ne l'y ont décelé que dans les cas très graves; MM. G. et F. Klemperer (17) ne l'y ont jamais trouvé. Il faut remarquer d'ailleurs que l'on ne doit tenir compte que des recherches faites dans le sang pendant la vie, les examens du sang après la mort n'ayant dans l'espèce aucune valeur.

C'est donc avec beaucoup de vraisemblance que MM. Klemperer (17) attribuent à la résorption des toxines dans les poumons la fièvre et la plupart des phénomènes généraux de la pneumonie franche, par action de cette toxine sur les centres respiratoires et cardiaques.

Dans l'infection pneumonique expérimentale du lapin qui est un type de septicémie, MM. Klemperer (17) ont mis en évidence d'une façon très démonstrative le rôle prépondérant de l'intoxication.

L'inoculation sous-cutanée au lapin de $0^{cc},3$ à $0^{cc},5$, d'une culture virulente âgée de deux jours, donne en six à dix heures une température de 40° à 41°; et cependant, le sang de l'artère fémorale de ce lapin n'est virulent pour un autre lapin que vingt-quatre heures après l'inoculation virulente. La toxine formée au point d'inoculation pénètre donc dans la circulation générale plus rapidement que le pneumocoque : c'est elle qui détermine la fièvre et les phénomènes généraux tels que la diarrhée avant que le pneumocoque ait envahi l'organisme.

Si l'inoculation virulente a été faite dans le sang, le pneumocoque s'y retrouve naturellement toujours dès l'injection, et pourtant dans ce cas encore les pneumocoques s'y montrent en petit nombre même peu

d'heures avant la mort et n'y pullulent qu'après que l'animal a succombé.

Cette substance toxique, cette *pneumotoxine*, qu'on trouve dans les cultures du pneumocoque et que la filtration peut isoler du microbe est peu active, ou du moins ne détermine chez l'animal d'effets toxiques qu'à très hautes doses : MM. Klemperer (17) ont montré qu'elle ne tuait les lapins que lorsqu'on leur en injectait 30 à 50 cc. dans la veine de l'oreille ; l'animal succombe en vingt-quatre à quarante-huit heures avec une fièvre de 40 à 41° et une diarrhée considérable. — Si les cultures vivantes tuent plus rapidement l'animal, c'est qu'il se forme constamment des toxines au point d'inoculation, et que, d'autre part, la filtration retient une grande quantité des toxines qui existent dans les bouillons de culture. — Aussi, l'inoculation de 10 à 20 cc. de sérum de lapin infecté prélevé peu de temps avant sa mort suffit-elle à tuer les petits lapins.

Cette *pneumotoxine* est une matière albuminoïde, comme en témoignent ses réactions et sa précipitation par l'alcool et le sulfate d'ammoniaque; elle est selon toute vraisemblance sécrétée par le microbe; très instable, elle est détruite dans les cultures par le chauffage à 60°; elle présente donc tous les caractères des poisons microbiens de nature albuminoïde décrits par Brieger et Frænkel sous le nom de toxalbumines.

L'inoculation des cultures filtrées, à hautes doses, peut tuer les lapins; à la dose de 10 cc., elle les rend malades, mais ne les vaccine pas, et même, comme nous l'avons vu, peut les prédisposer, les rendre plus sensibles à l'inoculation d'une culture vivante. — Au contraire, on vaccine les lapins en leur inoculant les cultures chauffées, ou la macération d'organes broyés de lapins morts de septicémie pneumonique; il se peut, dans ce dernier cas, comme le pensent MM. Klemperer, que la toxine ait été détruite dans l'organisme des lapins infectés par la fièvre qui remplacerait ainsi le chauffage artificiel des cultures; à cette action physique peuvent aussi se joindre des actions chimiques, physiologiques extrêmement complexes et qui pour le moment nous échappent complètement.

De cet ensemble de faits semble néanmoins résulter que la substance vaccinante diffère de la toxine, et des expériences même de MM. Klemperer on ne peut guère conclure avec eux (17) que c'est la toxine qui vaccine.

La substance vaccinante ne serait-elle que la toxine modifiée (par la chaleur, par exemple)? On ne peut guère actuellement résoudre cette question.

Cette question de la nature et de l'origine de la substance vaccinante nous amène à parler de ce qu'on a appelé l'*antipneumotoxine*, de cette substance également albuminoïde qui se trouverait dans les humeurs, les tissus et les organes des animaux vaccinés et jouirait de

propriétés vaccinantes et curatives. Cette substance, comme Klemperer (17) l'a montré, est antitoxique, et, comme je l'ai soutenu, est également bactéricide.

On ne peut guère séparer l'étude de la substance vaccinante de celle de l'antitoxine, car ces deux substances ont entre elles les rapports les plus étroits, et pourraient même bien être identiques. — Tel n'est pourtant pas l'avis de tous les expérimentateurs.

1° Pour MM. Foà et Scabia (14), Huppe (18), l'antitoxine n'aurait avec la toxine que des rapports très éloignés. Elle serait en effet produite par les cellules de l'organisme dont l'action serait stimulée pendant l'infection. Toutes les cellules de l'organisme concourraient à la formation de l'antitoxine qu'on retrouverait dans tous les organes et, en particulier, dans le sang. Tous les organes concourent au même titre à la formation de cette antitoxine, car MM. Foà et Scabia ont montré, par exemple, que l'ablation de la rate avant la vaccination n'empêche nullement l'immunité de se manifester; la splénectomie pratiquée huit à dix jours après la vaccination ne détruirait pas davantage l'immunité des lapins vaccinés; pas plus, d'ailleurs, qu'une saignée de 2 p. 100 du poids de l'animal.

Cette hypothèse de la formation de l'antitoxine par les cellules de l'organisme ne repose sur aucun fait indiscutable; bien plus, elle est fortement ébranlée par ce fait observé par MM. Foà et Scabia eux-mêmes que les inoculations virulentes trop rapprochées, au lieu de renforcer l'immunité des lapins vaccinés, comme cela devrait se passer, peuvent les faire succomber plutôt par intoxication que par infection, car on ne retrouve que peu ou pas de pneumocoques dans le sang.

2° MM. Emmerich et Tsuboi (3) invoquent la présence dans le sang d'une substance albuminoïde, l'*immunprotéine*, qui donnerait, en se combinant avec les toxines sécrétées par les microbes, et qui sont également des albumoses, une autre matière albuminoïde l'*immuntoxinprotéine*. Celle-ci pénétrerait difficilement dans les cellules animales et resterait longtemps dans le sang et les humeurs. Elle pénétrerait dans les microbes au moment de l'infection et s'y redécomposerait en ses deux composants : la toxine, peut-être aidée de l'*immunprotéine*, détruirait alors les microbes.

3° A ces hypothèses, qui ne sont en somme que des vues de l'esprit, ne reposent sur aucun fait précis, et souvent même sont contredites par les faits, il faut, je pense, préférer l'hypothèse de la substance vaccinante inhérente au microbe lui-même : hypothèse pour hypothèse, celle-ci vaut mieux, car aucun fait ne la contredit.

Différente de la toxine, comme nous l'avons vu précédemment, elle se rapproche des *nucléines* par sa stabilité, sa résistance au chauffage. Il se pourrait qu'elle provienne d'une décomposition de la toxine, ou bien qu'elle en diffère essentiellement et que, coexistant avec elle dans les cultures, elle en soit séparée par le chauffage à 60-65°. Nous ne

pouvons ici discuter cette question des toxines microbiennes et des vaccins, la communauté ou la diversité de leur origine; nous renvoyons pour l'étude de cette question à l'ouvrage de M. Gamaleïa sur les poisons microbiens.

Une expérience récente de MM. Foà et Scabia (13) démontre que la substance vaccinante provient du corps même des microbes : ils filtrent à travers la bougie Chamberland une culture de pneumocoques dans le bouillon âgée de trois jours, puis font passer à travers la bougie filtrante une grande quantité de solution stérilisée de chlorure de sodium pour laver les pneumocoques sans dissoudre les nucléines. La bougie était alors enduite d'un vernis mince très adhérent, transparent, incolore, formé par les pneumocoques. Cet enduit est enlevé et dissous dans une solution aqueuse de glycérine à 5 p. 100; on le chauffe alors à 55° pendant trois heures, et on le conserve dans une éprouvette scellée.

Au bout de vingt-quatre heures, MM. Foà et Scabia injectaient ce liquide à doses progressivement croissantes pendant cinq jours consécutifs dans les veines du lapin, et, au bout de quatre jours, une inoculation virulente d'épreuve répétée tous les huit jours leur démontra qu'ils avaient obtenu par ce procédé une immunité remarquablement constante et solide.

Cette substance vaccinante, cette *pneumoprotéine*, comme l'appellent MM. Foà et Scabia, paraît donc bien résider dans le corps même des microbes et s'identifier absolument avec la substance curative, puisque nous avons vu M. F. Klemperer (18) obtenir l'immunité et la guérison des lapins en leur inoculant ses cultures concentrées dans le vide à 60°.

Il se peut alors, comme le pense M. Lubarsch (3), que cette substance immunisante possède une affinité particulière pour les noyaux des cellules qui l'assimilent et la conservent dans l'organisme.

A peine contre cette hypothèse peut-on invoquer le laps de temps qui s'écoule entre l'injection vaccinante et la détermination de l'immunité, fait qui semblerait venir à l'appui de l'hypothèse de la production de la substance immunisante par les cellules de l'organisme. Mais les récentes recherches de M. F. Klemperer (18) montrent que si la dose de vaccin est suffisante, l'immunité est immédiate; on pourrait alors invoquer, pour la production de l'immunité, la nécessité d'une incubation en tous points comparable à l'incubation qui précède l'action des toxines des microbes du tétanos, de la diphtérie : le temps d'incubation d'une intoxication ou d'une vaccination diminue à mesure qu'on augmente les doses de la toxine ou du vaccin.

VII. — ESSAIS DE THÉRAPEUTIQUE HUMAINE

En même temps que MM. Klemperer constataient expérimentalement l'action curative des humeurs des lapins vaccinés contre l'infection

pneumonique, ils montraient que l'inoculation de ces humeurs à des pneumoniques avait une influence heureuse sur l'évolution de la pneumonie franche.

Leurs premiers essais furent bientôt suivis par MM. Foà et Scabia, Janson, qui, eux aussi, obtinrent presque toujours des résultats heureux de l'injection de sérum des lapins vaccinés à des pneumoniques au début ou dans le cours de la pneumonie franche.

On pourrait reprocher à ces tentatives de thérapeutique humaine d'avoir été un peu hâtives, d'avoir suivi d'un peu trop près les essais encore incertains de thérapeutique expérimentale.

Elles étaient pourtant pleinement légitimées par les résultats de l'expérimentation. A supposer même que cette thérapeutique expérimentale ne fût pas constamment suivie de la guérison des lapins inoculés, on pouvait néanmoins présumer que l'action bactéricide et antitoxique des humeurs des lapins vaccinés était capable de s'exercer plus efficacement sur l'homme réfractaire dans une assez large mesure à l'action du pneumocoque, que sur les lapins dont la réceptivité est si considérable pour ce microbe.

I. — Les essais de thérapeutique humaine étaient enfin suffisamment justifiés par la démonstration expérimentale de la spécificité de l'action des humeurs des lapins vaccinés.

1° Ces humeurs n'agissent, en effet, que sur les animaux auxquels on a inoculé ou bien auxquels on inoculera le pneumocoque vivant et virulent, pour les vacciner ou pour les guérir;

2° Cette action s'exerce sur tous les animaux (à quelque espèce qu'ils appartiennent), auxquels on a inoculé le pneumocoque. Ainsi avons-nous vu le sérum des lapins vaccinés jouir de ses propriétés vaccinales et curatives non seulement chez le lapin, mais même à l'égard d'animaux d'espèce différente, tels que la souris, aussi réceptifs que le lapin pour la septicémie pneumonique.

3° Seules, enfin, les humeurs, et en particulier le sérum sanguin des lapins vaccinés, jouissent de ces propriétés, puisque l'inoculation de sérum de lapin sain ne vaccine pas plus qu'elle ne guérit les lapins; bien plus, nous avons vu que le sérum des animaux réfractaires au pneumocoque, le sérum du chien, par exemple, dont l'immunité naturelle avait été renforcée par l'inoculation de pneumocoques virulents, n'exerçait aucune action vaccinante ni curative sur les animaux infectés par ce microbe.

II. — Des résultats expérimentaux aussi précis justifiaient donc parfaitement l'application à l'homme de la nouvelle méthode thérapeutique de l'infection pneumonique.

On a inoculé à l'homme soit du sérum soit le produit de la filtration de hachis d'organes et de tissus de lapins dûment vaccinés contre la septicémie pneumonique; les résultats obtenus avec les mêmes doses se sont montrés identiques dans les deux cas.

L'injection faite avec toutes les précautions antiseptiques désirables, et au moyen d'une seringue préalablement stérilisée, était pratiquée sous la peau de la région interscapulaire ou des fesses, soit dans le tissu cellulaire sous-cutané, soit profondément en plein tissu musculaire. La dose de l'injection varie suivant les expérimentateurs de 5 à 25 cc.; lorsqu'elle dépasse 5 cc. on doit la faire, sinon en plusieurs endroits, du mois en plusieurs fois.

Dans ces essais de thérapeutique de la pneumonie franche de l'homme, les humeurs des lapins vaccinés (sérum sanguin ou macération d'organes et de tissus broyés) se montrèrent doués de la même action spécifique à l'égard de l'intoxication pneumonique que lorsqu'il s'agissait de la septicémie pneumonique expérimentale.

1° L'inoculation de ces humeurs à l'homme sain ou à des sujets atteints d'affections différentes de la pneumonie ne fut suivie d'aucun effet fâcheux et ne provoqua aucune réaction locale ni générale. MM. G. et F. Klemperer s'inoculèrent sans résultat, sous la peau, un demi à 3 cc. de sérum de lapin vacciné. L'inoculation sous-cutanée de 6 à 10 cc. de ce même sérum à deux malades atteints de fièvre typhoïde ne modifia, en aucune façon, ni la courbe thermique, ni l'évolution de leur maladie (17).

2° Au contraire, l'inoculation de sérum ou de macération d'organes de lapins vaccinés contre l'action du pneumocoque provoquèrent chez les pneumoniques des phénomènes des plus intéressants : la température s'abaissa, le pouls se ralentit, souvent se manifestèrent les phénomènes critiques et le malade guérit.

Ces résultats sont assez intéressants et les tentatives qui ont été faites sont assez rares pour que nous puissions résumer en quelques lignes les observations qui ont été rapportées.

MM. G. et F. Klemperer (17), les premiers, pratiquèrent à six pneumoniques l'inoculation sous-cutanée de 4 à 6 cc. de sérum de lapin vacciné; six à douze heures après l'inoculation, la température s'abaissa, le pouls et la respiration se ralentirent; quatre fois la température tomba à 37°; deux fois elle resta normale; les autres fois, elle remonta au bout de six heures.

Dans une autre série d'expériences, M. G. Klemperer (18) a pratiqué à douze pneumoniques l'inoculation, à la région fessière de 5 à 10 cc. de sérum de lapins vaccinés. Dans cinq cas la crise s'est produite peu de temps après l'injection, mais M. Klemperer ne tient aucun compte de ces résultats, car il n'y avait aucune observation clinique permettant d'attribuer formellement la crise aux inoculations. Dans les sept autres cas, au contraire, il se produisit chaque fois, immédiatement après l'injection, un abaissement de la température accompagné d'une diminution de fréquence du pouls et des mouvements respiratoires.

MM. Foà et Carbone (12) obtinrent les mêmes phénomènes à la première inoculation sous-cutanée de 5 cc. de sérum de lapin vacciné à

un pneumonique; le lendemain, une deuxième inoculation de 5 cc. fut suivie de phénomènes critiques et de guérison définitive: la maladie avait été arrêtée au quatrième jour de son évolution.

Peu de temps après, MM. Foà et Scabia (14) ont publié le résultat d'inoculations à dix pneumoniques, du deuxième au sixième jour de leur maladie, de sérum de lapin vacciné recueilli au moment où il possède le maximum de ses propriétés immunisantes, ou bien de macération d'organes de lapins vaccinés. Ces inoculations pratiquées sous la peau, dans la région interscapulaire, à la dose de 5 à 7 cc., et répétées deux ou trois fois, ont huit fois sur dix déterminé la crise le soir ou le lendemain de la première inoculation. Deux fois, la crise ne survint que du neuvième au dixième jour.

M. C. Janson (16) a également, dans dix cas de pneumonie franche pratiqué l'inoculation sous-cutanée dans la région sous-claviculaire de doses de sérum de lapin vacciné variant de 5 à 27 cc. Une seule fois ces inoculations provoquèrent des douleurs violentes; jamais il n'y eut d'abcès. M. Janson, dans un seul cas, n'obtint aucun résultat; dans trois autres cas il obtint l'abaissement de la température, dans cinq cas l'abaissement de la température et l'apparition simultanée de phénomènes critiques; une fois enfin, chez un moribond, la température s'abaissa et il se produisit une amélioration générale de tous les symptômes. En général, M. Janson remarqua que l'abaissement de la température se manifesta rapidement de deux à quatre heures après l'inoculation. La crise se produisit une fois au quatrième jour de la maladie, deux fois au cinquième jour et deux fois au sixième jour.

3° Il semble d'autant plus s'agir là d'une action véritablement spécifique, bactéricide et surtout antitoxique des humeurs des lapins vaccinés, que, chez deux jeunes pneumoniques, MM. Foà et Scabia (14 pratiquèrent une inoculation sous-cutanée de 2 à 3 cc. de sérum de chien dont l'immunité naturelle avait été renforcée par des inoculations de pneumocoques virulents. Les résultats en furent déplorables : en quelques heures la température s'éleva à 41°, l'état général s'aggrava, et ce ne fut que plus tard que la guérison survint lentement, par lysis.

Dans ces derniers temps, M. G. Klemperer (18) modifia cette thérapeutique humaine de la pneumonie, et se basant sur les résultats heureux de l'expérimentation, il inocula directement à ses malades des cultures réduites au dixième de leur volume primitif par évaporation dans le vide à la température de 60°. Dans les huit cas qu'il traita ainsi, la température commença à s'abaisser lentement, par lysis, dès la douzième ou la vingt-quatrième heure après l'inoculation, puis les symptômes généraux toxiques disparurent. Si la température oscillait, se relevait, une deuxième inoculation la faisait tomber d'une façon définitive. Parmi les pneumonies ainsi traitées, il s'en trouvait de très graves, entre autres des vieillards et des sujets atteints de lésions valvulaires.

En résumé, ces résultats sont loin d'être décisifs : ils ont été souvent heureux, rarement nuls; mais en aucun cas ils n'ont été malheureux. On pourra toujours objecter que la guérison de la pneumonie peut survenir spontanément à quelque jour que ce soit de son évolution, fût-ce même le deuxième ou le quatrième jour; mais on ne peut pourtant, en bonne logique, ne pas reconnaître une relation évidente de cause à effet entre les inoculations et les phénomènes critiques qui les ont suivies à quelques heures d'intervalle, à un moment où il est exceptionnel de les voir se manifester dans l'évolution de la pneumonie franche, surtout lorsqu'il s'agit de cas graves, à quelque cause que soit due leur gravité.

Les quelques résultats obtenus sont fort encourageants; les essais des expérimentateurs sur eux-mêmes mettent ces essais thérapeutiques à l'abri de tout reproche; les résultats heureux de l'expérimentation justifient son application clinique; on ne doit donc pas désespérer des services qu'elle pourra rendre pour le traitement de la pneumonie franche de l'homme.

BIBLIOGRAPHIE

(1) Arkharow. *Recherches sur la guérison de l'infection pneumonique chez les lapins, au moyen du sérum des lapins vaccinés.* (*Arch. de Méd. expérimentale et d'Anat. pathol.*, IV, 1892, p. 498, n° 4.)

(2) Belfanti. *Sulla Immunizzazione del coniglio per mezzo dei filtrati di sputo pneumonico.* (*La Riforma medica*, 1892, n° 126.)

(3) Comptes rendus du XI° Congrès de médecine interne tenu à Leipzig, du 20-23 avril 1892. (*Anal.* in *Semaine médicale*, 1892, n° 21, p. 167.)

(4) Emmerich et Fowitzky. *Die kunstliche Erzeugung von Immunitæt gegen Croupöse Pneumonie und die Heilung dieser Krankheit. Münchener med. Wochensch.* 1891, p. 554, n° 32.)

(5) Foa. *Zur Biologie des Diplococcus lanceolatus.* (Comptes rendus du X° Congrès internat. de méd. à Berlin, du 4-9 août 1890.)

(6) Foa. C. r. du IV° Congrès de la Société italienne de Méd. interne tenu à Rome du 19-22 oct. 1891. Séance du 21 oct. matin. (*Anal.* in *Semaine Médicale*, 1891, p. 440.)

(7) Foa et Bonome. *Sulle Intossicazioni preventive. — Achivio Italiano di clinica medica*, 1888.

(8) Foa et Bordoni-Uffreduzzi. *Ueber die Ætiologie der Meningitis Cerebro-Spinalis epidemica.* (*Zeitsch. f. Hyg.* IV, 1888, fasc. I.)

(9) Foa et Bordoni-Uffreduzzi. *Sulla eziologia della meningite Cerebro-spinale epidemica.* (*Arch. per le Sc. Med.*, 1887, XI.)

(10) Foa et Carbone. *Sulla immunita verso il diplococco pneumonico.* (*Gaz. med. di Torino*, 1891, fasc. 1, p. 1.)

(11) Foa et Carbone. *Studi sul processo pneumonico.* (*Gaz. med. di Torino*, LXII, fasc. 15.)

(12) Foa et Carbone. *Sull'Infezione pneumonica.* (*La Riforma medica*, 1891, n° 256.)

(13) Foa et Scabia. *Sulla pneumoproteina.* (Comm. Acad. R. de méd. de Turin, séance du 27 mai 1892.)

(14) P. Foa et Scabia. *Sulla immunita et Sulla terapia della pneumonite.* (*Gazetta medica di Torino*, 1892, nos 13, 14, 15.)

(15) A. Frænkel. Bacteriolog. Mittheilungen. Ier Theil. (*Zeitsch. f. Klin. Medic.* 1886, X p. 401.)

(16) C. Janson. *Nagra fall at akut pneumoni, behandlade med Blodserum fra immuna djur.* (Communicat. Soc. des médecins suédois, le 15 mars 1892. — *Hygiea*, avril 1892. *Anal. in Centralbl. f. Bakter.* 1892, XII, p. 42 n° 1.)

(17) G. et F. Klemperer. *Versuche über Immunisirung und Heilung bei der Pneumokokkeninfection.* (*Berliner Klin. Wochensch.* 1891, nos 34 et 35, p. 833, et 857.)

(18) G. et F. Klemperer. Communications faites au XIe congrès de médecine interne tenu à Leipzig du 20-23 avril 1892. (*Anal. dans Semaine médicale*, 1892, n° 21, p. 167.)

(19) Mosny. *Recherches expérimentales sur la vaccination contre l'infection pneumonique et sur sa guérison.* (*Arch. de médec. expérim.*, 1892, p. 195, n° 2.)

(20) Mosny. *Action sur le pneumocoque du sérum sanguin des lapins vaccinés contre l'infection pneumonique.* (Comptes rendus Soc. de Biologie, séance du 5 mars 1892.)

(21) Netter. *Contagion de la pneumonie.* (*Arch. gén. de médecine*, 1888).

(22) Netter. *Du microbe de la pneumonie dans la salive.* (C. r. Soc. de Biol. séance du 29 nov. 1887.)

Le Gérant : G. Masson.

Paris. — Typ. Chamerot et Renouard, 19, rue des Saints-Pères. — 29719.

MÉMOIRES ORIGINAUX

I

RECHERCHES SUR LA NATURE DES POISONS DE LA DIPHTÉRIE ET DU CHOLÉRA

Par M. le Dr OUCHINSKY (de Saint-Pétersbourg)

(TRAVAIL DU LABORATOIRE DE M. LE PROFESSEUR STRAUS)

La tendance actuelle de la bactériologie, tendance éminemment toxicologique et qui fait dépendre les propriétés pathogènes des bactéries de leur pouvoir d'élaborer des toxines, a apporté un nouvel intérêt à l'étude détaillée de ces poisons. Les travaux faits dans cette direction et les recherches sur l'action physiologique des toxines microbiennes nous ont tout d'abord appris qu'il faut renoncer à l'opinion d'après laquelle ces poisons rentreraient dans la catégorie des ptomaïnes, comme on le croyait il y a encore quelques années. Actuellement on est porté à considérer les poisons microbiens comme des corps albuminoïdes. C'est là, sans doute, un progrès, mais un progrès qui ne facilite pas beaucoup l'étude de ces poisons. La classification des corps albuminoïdes eux-mêmes est encore imparfaite et incomplète, et les signes caractéristiques propres à chacun de ces groupes ne sont pas rigoureusement déterminés et ne reposent peut-être pas sur

des bases bien solides[1]. Et pourtant tous les auteurs qui ont étudié expérimentalement cette question se sont efforcés de les placer dans tel ou tel groupe de substances albuminoïdes.

Ainsi Roux et Yersin[2], qui ont étudié le poison de la diphtérie, le regardent comme une enzyme, tandis que Brieger et Fränkel[3] le considèrent comme une albumine, en admettant en même temps que le poison du choléra et celui de la fièvre typhoïde, de même que celui fabriqué par des staphylocoques, sont des globulines. Pour Wassermann et Proskauer[4] le poison de la diphtérie serait une albumose. Pfeiffer[5] et Scholl[6] placent le poison du choléra dans la catégorie des peptones. Ajoutons encore que Gamaléia[7] considère tous ces poisons comme des nucléo-albumines, qu'on les divise encore en primitifs et secondaires, qu'à côté des toxines on trouve des antitoxines, etc.

L'étude des poisons bactériens présente encore des difficultés d'un autre ordre. On cultive actuellement les microbes dans des milieux contenant des substances albuminoïdes sans posséder de méthode permettant de séparer les poisons bactériens des substances albuminoïdes dans lesquelles ils ont été formés. De sorte que, lorsqu'on veut, par un procédé quelconque, isoler le poison, les substances albuminoïdes des milieux nutritifs sont entraînées en même temps. Il était donc très important d'arriver à cultiver les microbes pathogènes sur des milieux dépourvus de substances protéiques.

Le premier qui est parvenu à ce résultat fut Fermi[8]. Dans un travail publié en 1891, il dit notamment avoir réussi à cultiver quelques micro-organismes pathogènes dans le liquide

1. Duclaux, *Annal. de l'Inst. Pasteur*, 1892.
2. Roux et Yersin, *ibid.*, 1889 et 1890.
3. Brieger und Fræenckel, *Untersuch. über Bakteriengifte (Berlin. klin. Wochensch*, 1892).
4. Wassermann und Proskauer, *Ueb. die von Diphtheriebacillen erzeugten Toxalbumine* (*Deustch. méd. Wochensch.*, 1891.
5. Pfeiffer, *Unters, Uber d. Choleragift Zeistch. f. Hyg.*, 1892, Bd XI, H. 3.
6. Scholl, *Untersuch. ueb., choleduxine.* (*Berlin. klin. Wochensch*, 1890, n° 41), et *Ueber Choleragift* (*Prager med. Wochensch.*, 1890, n° 44).
7. Gamaléia, Les poisons bactériens et Recherches expérimentales sur le poison du choléra. *Arch. de méd. expérim.*, 1891.
8. Fermi, *Weiter Untersuch. ü. die tryptische Enzyme der Micro-organismen. Centrabl. für Physiol.*, 1891, p. 481.

normal de Nägeli additionné de 1 à 5 p. 100 de glycérine. Dans ces cultures, quelques-uns de ces micro-organismes pathogènes (le bacille pyocyanique et le micrococcus prodigiosus en particulier) ont pu élaborer des ferments agissant à la façon de la trypsine et liquéfiant la gélatine. Mais la toxicité de ces cultures n'a pas été étudiée.

Arnaud et Charrin, dans une communication faite à la Société de biologie[1], ont aussi constaté la présence d'un ferment dans les cultures du bacille pyocyanique ensemencé sur un milieu ne contenant pas de substances albuminoïdes. Mais, comme Fermi, ils n'ont pas recherché si ces cultures contenaient ou non des substances toxiques.

Ce fut surtout M. Guinochet qui, dans un travail fait au laboratoire et sous l'inspiration de M. Straus, contribua beaucoup à l'étude de cette question. Pour étudier le poison du bacille diphtérique, il eut l'idée de le cultiver sur un milieu naturel dépourvu d'albumine, sur l'urine. Il obtint ainsi des cultures qui, à la vérité, n'étaient pas très toxiques, mais dont la toxicité était assez grande pour tuer des cobayes, une fois qu'elles étaient débarrassées des bacilles par filtration sur papier ou à travers le filtre Chamberland. Comme ces cultures ne contenaient pas trace de substances protéiques, M. Guinochet croit que la classification définitive du poison diphtérique n'est pas encore possible à l'heure actuelle.

M. Guinochet a encore essayé de faire pousser le bacille diphtérique sur des milieux autres que l'urine, notamment sur des liquides artificiels, ne contenant pas de substances albuminoïdes. Il n'y parvint pas, et son échec me semble tenir à la composition de ses liquides, dont les uns (n[os] 1, 2, 3) ne contenaient pas de matières nécessaires à la vie des micro-organismes (les phosphates par exemple), et dont les autres avaient leur azote sous une forme difficilement abordable par les microbes.

Dans son travail sur les poisons bactériens (*l. c.*, p. 86), M. Gamaléia dit que les microbes pathogènes se développent fort bien sur des milieux contenant 0,5 p. 100 d'extrait de

1. Séance du 20 juin 1892. Cette communication était provoquée par celle du travail de M. Guinochet.

Liebig, 4 p. 100 de glycérine et 0,5 p. 100 de sel de cuisine. La composition de ce liquide n'est pourtant pas à l'abri de tout reproche, en ce sens qu'il peut contenir des dérivés des corps albuminoïdes, des substances collagènes, etc. C'est pour cette raison que, sur le conseil de M. Gamaléia, j'ai essayé de préparer un milieu composé de liquide normal de Nägeli un peu modifié et additionné de 4 à 5 p. 100 de glycérine. Je suis parvenu ainsi à cultiver, sur des milieux artificiels absolument dépourvus de substances albuminoïdes, des micro-organismes dont les cultures étaient toxiques pour les animaux.

Voici la composition du milieu dont je me servais :

Eau	1 000
Glycérine	40 à 50
Chlorure de sodium	5 à 7
Lactate d'ammoniaque	10
Chlorure de calcium	0,1
Sulfate de magnésie	0,2
Bi-phosphate de potasse	1

Comme source d'azote, avant de m'arrêter au lactate d'ammoniaque, j'avais essayé l'asparagine, le tartrate et le citrate d'ammoniaque. Les meilleurs résultats m'ont été fournis par le lactate d'ammoniaque. Pour certains micro-organismes, il m'a paru utile d'ajouter 0,5 p. 100 d'urée, 0,02 à 0,03 p. 100 d'acide urique, 0,8 à 1,5 p. 100 de sucre. Pendant la neutralisation de ce liquide, il se formait quelquefois un précipité : je l'abandonnais toujours dans le liquide, et peu à peu il s'usait pendant le développement de la culture.

Dans ce milieu poussent très bien, en conservant leur toxicité, les cultures du bacille pyocyanique, du bacille prodigiosus, du bacille du choléra, du vibrion avicide, du streptocoque. Le bacille diphtérique se développe mieux quand on ajoute au liquide de l'urée et de l'acide urique. Du reste, la toxicité de ce bacille varie avec la composition du milieu nutritif. Je n'ai pas réussi à faire pousser sur ce milieu ni le bacille de la fièvre typhoïde, qui se développe assez bien sur le liquide additionné d'extrait de Liebig, ni celui de la tuberculose.

Le développement que quelques microbes, le bacille de la

diphtérie par exemple, prennent sur ce milieu, n'est pas très sensible pendant les prémiers jours. Mais une fois ce développement commencé, il s'accuse bien vite, et la culture pousse comme sur du bouillon ordinaire, peut-être moins abondante que dans ce dernier milieu.

Sous le microscope les microbes développés dans ce milieu artificiel ne se distinguent en rien des micro-organismes cultivés sur du bouillon.

Jusqu'à présent, je ne me suis occupé que des cultures du choléra et de la diphtérie, dont les poisons ont été le mieux étudiés : celui de la diphtérie par Roux et Yersin, Fraenkel et Brieger, Guinochet; ceux du choléra, par Gamaléia et par Wolkoff, qui a consacré tout un travail à la toxicité du vibrion avicide, si semblable à celui du choléra.

Ces deux poisons, poison diphtérique et poison cholérique, appartiennent chacun à des groupes qui diffèrent entre eux et par leur origine, et par leurs propriétés physiologiques, et, peut-être aussi, par leur composition chimique.

Les poisons du premier groupe, poison de la diphtérie comme celui du tétanos, sont beaucoup moins stables que ceux du choléra. Chauffés à 65°, à 70°, ils se décomposent et perdent leurs propriétés toxiques; l'air et la lumière exercent sur eux la même action que la température élevée. Certaines substances, le phosphate de chaux, l'oxyde d'alumine, en se précipitant, les entraînent. Quant à leur toxicité, ils sont extrêmement toxiques, même à dose minime.

Les poisons du groupe choléra sont plus stables. On peut les chauffer à 115-120° sans les détruire; peut-être sont-ils modifiés dans ces conditions, mais ils n'en conservent pas moins leur toxicité. Quand la culture virulente, contenant les microbes, est chauffée à 115°, elle devient même plus toxique. Ces poisons ne se décomposent pas sous l'influence de l'air ou de la lumière et ne sont pas entraînés avec les précipités. Leur toxicité, à dose égale, est moindre que celle des poisons du premier groupe.

Cette division est encore justifiée par certains faits d'ordre clinique. On sait notamment que les bacilles de la diphtérie et du tétanos provoquent des maladies toxiques par excel-

lence, sans se disséminer dans l'organisme malade; au contraire, ils se cantonnent dans un point limité où ils élaborent les produits qui intoxiquent l'organisme. Si l'on considère au même point de vue le bacille du choléra, on trouve que, chez l'homme, il se développe dans l'intestin sur une surface très étendue et que chez les animaux (choléra expérimental) il envahit même tout l'organisme. En plus, dans le choléra, le poison est localisé dans les corps mêmes des bacilles, et les corps des bacilles morts sont encore actifs, phénomène qui est aussi propre au bacille tuberculeux, comme l'ont montré Straus et Gamaléia.

Le caractère commun à tous les poisons bactériens est d'être précipités de leurs solutions respectives par l'alcool absolu, l'acétate neutre de plomb, le sulfate de cuivre, le sublimé et les réactifs des alcaloïdes.

Après ces quelques remarques préliminaires, je puis passer à l'exposé de la partie expérimentale.

I. — LE POISON DE LA DIPHTÉRIE

Les cultures du bacille diphtérique ont été faites sur le milieu indiqué plus haut, contenant du lactate d'ammoniaque, seulement. Le bacille y pousse assez bien, mais il se développe encore mieux lorsque, à côté du lactate d'ammoniaque, le liquide renferme encore 0,5 p. 100 d'urée, 0,002 p. 100 d'ac. urique et 0,5 à 1 p. 100 de sucre de canne. Le développement de la culture devient perceptible du 3[e] au 4[e] jour après l'ensemencement : la culture pousse assez bien et son aspect diffère peu de celui des cultures sur bouillon. Le bacille se développe à la surface et dans la partie supérieure du liquide; les couches de bacilles développés tombent ensuite au fond du liquide où elles forment des espèces de flocons. Le développement se faisait encore mieux dans le liquide un peu fortement alcalinisé : dans ces conditions il se formait, au moment de l'alcalinisation, un précipité de sel de chaux qui diminuait à mesure que la culture se développait. Mais jamais, même dans ces conditions, les cultures n'étaient aussi abondantes que lorsque le bacille est cultivé sur bouillon. Les cultures sur

mon milieu étaient ordinairement maintenues pendant 2 semaines et demie à 4 semaines, à l'étuve.

Pour l'ensemencement de mon milieu, je me servais de cultures sur bouillon très toxiques. Leur toxicité était telle que 2 à 3 cc. d'une culture vieille de 2 jours inoculés sous la peau suffisaient pour tuer le cobaye au bout de 24 heures; 2 à 4 cc. d'une culture vieille de 3 semaines et filtrée à travers le filtre Chamberland tuaient le cobaye dans le même laps de temps.

Les cultures du bacille diphtérique sur nos milieux possédaient une toxicité moindre, dont le degré variait du reste avec la composition du milieu. Ainsi 12 cc. d'une culture sur le milieu ne contenant que du lactate d'ammoniaque, tuaient le cobaye en injection sous-cutanée dans l'espace de 48 heures. La même culture filtrée sur filtre Chamberland, introduite dans le péritoine du cobaye, tuait l'animal en 3 ou 4 jours à la dose de 20 cc. Avec des cultures faites sur le milieu qui, à côté du lactate d'ammoniaque, contenait encore de l'urée, il suffisait, quand elles étaient filtrées, de 8 cc. pour tuer l'animal en 48 heures quand l'injection était faite sous la peau, et de 13 à 15 cc. pour emporter le cobaye dans l'espace de 3 à 4 jours quand l'injection était faite dans le péritoine. Quand je me servais des cultures faites sur le milieu contenant, à côté du lactate, encore 0,5 p. 100 d'urée, et 1 p. 100 de peptone, la mort du cobaye pouvait être provoquée avec 1,5 cc. injecté sous la peau. L'atténuation de la virulence ainsi obtenue n'était du reste pas permanente, fixe. Il suffisait d'ensemencer ces cultures affaiblies sur du bouillon ordinaire pour obtenir de très belles cultures qui, vieilles de 2 jours, tuaient le cobaye en 20 à 24 heures à la dose de 2 à 3 cc. sous la peau. On voit donc que, bien que la toxicité des cultures de la diphtérie soit en rapport direct avec la composition du milieu nutritif, les toxines, ainsi que l'a déjà montré Guinochet, ne proviennent pas de la décomposition des corps albuminoïdes du milieu nutritif. Il s'agit là d'un produit élaboré par les microbes, d'un produit de synthèse.

Comme Guinochet, j'ai cultivé le bacille diphtérique dans de l'urine ne contenant pas de traces d'albumine. Les cultures poussaient assez bien, mais leur toxicité ne dépas-

sait pas sensiblement celle des cultures faites sur mes autres milieux : 12 à 15 cc. de cette culture filtrée était la dose mortelle pour le cobaye qu'elle tuait en 3 à 5 jours.

Mes cultures évaporées dans le vide à 38-40° et réduites au tiers ou au quart de leur volume primitif, donnaient les réactions colorantes des corps albuminoïdes (réaction du biuret, de Millon, xanthoprotéique). Les colorations étaient faibles, mais elles existaient toujours. L'alcool absolu y formait un précipité faible, ainsi que le sublimé, le tannin. Quant au sulfate d'ammoniaque, il était difficile de dire s'il formait ou non de précipité. Quand le précipité paraissait exister et qu'après filtration on le faisait dissoudre dans l'eau pure ou l'eau légèrement alcalinisée, la solution ne présentait pas, à la vérité, les réactions des substances albuminoïdes, mais on ne pouvait pas s'assurer de sa toxicité, le sulfate d'ammoniaque étant déjà toxique par lui-même. La dialyse, pour séparer complètement l'acide sulfurique, demandait 3 à 4 jours, et au bout de ce temps le liquide qui avait été soumis à la dialyse n'était plus toxique, soit que, dès le début, il ne contînt pas de poison, soit que celui-ci eût été détruit par l'air; peut-être aussi le poison de la diphtérie traversait-il le dialysateur, fait qui a été démontré par Roux et Yersin.

Pour compléter mon étude sur le poison diphtérique, j'ai fait une série de recherches sur des cultures très toxiques sur bouillon ordinaire, cultures filtrées.

Le poison de ces cultures n'était précipité ni par SO^4Mg, ni par SO^4Na^2, ni par Cl Na. On pouvait le précipiter par l'acétate de plomb, le sublimé, et par l'alcool qui est généralement employé comme l'agent de précipitation le plus commode pour les poisons bactériens et dont je me servais aussi de préférence aux autres.

Tous les corps albuminoïdes ne se comportent pas de la même façon envers l'alcool[1]. Les albumines, les globulines, sont précipitées par l'alcool faible, mais elles se coagulent et deviennent insolubles quand elles séjournent pendant quel-

1. Armand Gautier, *Chimie biologique*.

que temps dans l'alcool absolu. Les collagènes et les substances albuminoïdes (mucine, etc.) ne sont pas non plus solubles dans l'alcool même faible, mais l'alcool absolu ne les coagule pas. Les alcali-albumines et les syntonines sont en partie solubles dans l'alcool faible, qui ne les coagule pas. Enfin les propeptones sont solubles dans l'alcool à 50-55°, et le peptone dans l'alcool à 65-70°.

J'ai essayé d'utiliser ces propriétés de l'alcool pour l'étude du poison diphtérique, en procédant de la façon suivante :

I. 40 cc. d'une culture sur bouillon âgée de 3 semaines et filtrée, dont 2 à 3 cc. tuent un cobaye en 24 heures, sont traités par 300 cc. d'alcool absolu, en laissant tomber goutte à goutte la culture dans l'alcool. La culture reste dans l'alcool pendant cinq jours, pendant lesquels l'alcool est changé deux fois. Le précipité qui s'était formé est alors séché à 36° et dissous dans 40 cc. d'eau stérilisée. La solution est ensuite filtrée, et on constate que le filtre retient des parcelles d'une matière insoluble. Le liquide qui passe à travers le filtre possède les belles réactions colorantes des albuminoïdes (réaction du biuret, xanthoprotéique, de Millon, d'Adamkiewicz) et tue un cobaye en 24 heures à la dose de 4 cc. Le poison n'a donc pas été affaibli par la filtration, d'où on peut conclure que les traces d'albumine restées peut-être insolubles n'ont aucun rapport avec le poison.

II *a*). 45 cc. de la même culture sont traités par 50 cc. d'alcool à 95°. Il se forme un léger précipité qui est séché puis dissous dans 40 cc. d'eau stérilisée. 1 cc. de la solution injectée sous la peau d'un cobaye fait périr l'animal au bout de huit jours, et à l'autopsie on trouve les lésions caractéristiques de la diphtérie expérimentale (pleurésie, pneumonie, dégénérescence graisseuse du foie). La solution possédait à un faible degré les réactions colorantes des corps albuminoïdes.

b). On ajoute au liquide, débarrassé par filtration du précipité, encore 30 cc. d'alcool à 95°. La teneur du mélange en alcool est donc de 65°. Il se produit un nouveau précipité β, qui est séché et dissous dans 40 cc. d'eau distillée. Cette solution présente d'une façon plus accusée que les premières

solutions les réactions colorantes des substances albuminoïdes et tue les cobayes en trois jours à la dose de 1 cc.

c). Le liquide obtenu après séparation du précipité β est additionné d'une quantité d'alcool absolu telle que la teneur du liquide en alcool se trouve portée à 82 p. 100. Il se forme un nouveau précipité abondant, qui est séché à 36°, puis dissous dans 40 cc. d'eau. La solution donne d'une façon très nette les réactions caractéristiques des substances albuminoïdes et tue un cobaye en 28-30 heures à la dose de 1 cc. On sait que, d'après Brieger et Frænkel, il ne resterait pas de poison dans le bouillon additionné d'une quantité d'alcool absolu telle que la teneur du mélange en alcool se trouve portée à 75°.

On voit donc que le poison diphtérique ne peut pas être une albumine, puisqu'il n'est précipité que par l'alcool fort et qu'il se dissout dans l'alcool absolu. Abandonné dans l'alcool absolu, il se détruit peu à peu, et deux à trois semaines après un tel séjour il est facile de constater que son action est déjà affaiblie. Ce poison se dissout dans l'alcool à 45-55° et n'est entièrement précipité que par l'alcool à 70-80°. Quand il s'est développé dans un milieu dépourvu de substances albuminoïdes, il n'en est précipité qu'à la condition d'ajouter au liquide une quantité d'alcool telle que le mélange arrive à contenir 70 à 80 p. 100 d'alcool. Ce fait vient donc à l'appui de l'hypothèse d'après laquelle le poison des cultures sur bouillon serait simplement entraîné par le précipité d'albumine. Le pouvoir toxique du précipité provoqué par l'addition d'alcool au bouillon diphtérique correspond à celui de la quantité des corps albuminoïdes précipités par l'alcool de 45-60°.

La propriété du poison diphtéritique d'être entraîné par les précipités qui se forment dans le bouillon a été établie par Roux et Yersin. J'ai essayé à mon tour d'entraîner le poison en formant dans la culture filtrée un précipité de cholestérine, de collodion, de photoxyline. Toutes ces substances étaient dissoutes dans l'éther ou dans un mélange d'éther ou d'alcool absolu. En agitant une petite quantité d'une telle solution saturée avec des liquides aqueux, on obtient un précipité capable d'entraîner les ferments (méthode de Brücke et de Danilevski pour précipiter les ferments). Le précipité

ainsi obtenu était bien lavé, puis de nouveau dissous dans l'éther ou dans un mélange d'éther et d'alcool absolu, ensuite filtré. Le résidu était alors séché et repris par l'eau alcalinisée par l'addition de 0,004 p. 100 de potasse caustique.

Ce procédé ne me permit pourtant pas d'éliminer le poison, et malgré toutes ces manipulations, le bouillon restait aussi toxique qu'auparavant. J'eus alors recours à la méthode suivie par Roux et Yersin, c'est-à-dire à l'élimination du poison par le phosphate de chaux. Mais les précipités que j'obtenais de cette façon étaient bien moins toxiques que le bouillon dans lequel ils ont été formés. Ainsi, quand 0,2 à 0,3 cc. de bouillon tuaient un cobaye en 24 heures, la quantité de précipité phosphato-calcique nécessaire pour tuer un cobaye en 24-48 heures devait correspondre à 5 ou 6 cc. de bouillon,

J'ai essayé aussi d'isoler du précipité phosphato-calcique le poison spécifique à l'état de pureté, en procédant de la façon suivante : Après avoir bien lavé le précipité, je l'agitais, sans l'avoir séché, sous l'eau dans laquelle je faisais passer un courant d'acide carbonique. Au bout de quelque temps, le précipité était dissous. La solution était alors évaporée à sec dans le vide, sur de l'acide sulfurique : dans ces conditions, le précipité perdait l'aspect floconneux et visqueux qu'on lui connaît dans le bouillon, et devenait très fin, pulvérulent. Le résidu était alors traité par une solution de bicarbonate de soude à 0,5-1 p. 100, ou par la potasse caustique à 0,004 p. 000. J'obtenais ainsi un liquide qui présentait à un faible degré la réaction de Millon, xanthoprotéique, et possédait une toxicité égale à celle du précipité phosphato-calcique.

De tous ces faits je me crois autorisé à conclure que le poison de la diphtérie appartient au groupe des corps albuminoïdes, dont, du moins, il possède les réactions colorantes ; qu'il est précipité par le sublimé, l'acétate de plomb, l'alcool fort ; qu'il est soluble dans l'alcool faible ; qu'il n'est pas précipité par le ferrocyanure de potasse acétique.

Il me semble donc que le poison diphtérique peut être rapproché des peptones ou des corps encore plus hydratés et décomposés qui d'un côté ont conservé certaines propriétés des corps albuminoïdes et, de l'autre, se rapprochent des pro-

duits de leur décomposition. Ceci nous explique la facilité avec laquelle on trouve des ptomaïnes dans des cas semblables.

Comme je l'ai dit plus haut, le poison en question est élaboré, peut-être excrété, par le bacille. Or les produits d'excrétion ne sont jamais d'une composition très complexe, ne sont pas le résultat d'une synthèse élevée, comme le sont par exemple les nucléo-albumines : au contraire, dans tous ces cas il s'agit plutôt de produits de désintégration.

La connaissance exacte de ce poison, qu'on a, non sans raison, comparé aux enzymes, avec lesquelles il a un grand nombre de points de contact (action toxique à des quantités impondérables, propriété d'être entraîné avec les précipités, faible résistance envers certaines substances), nous permettra peut-être un jour de connaître plus intimement la nature des ferments. En effet, c'est dans les conditions que nous venons d'indiquer que nous pouvons obtenir ces substances à l'état de pureté, non mélangées à des corps albuminoïdes qui gênent tant dans l'étude chimique de ces substances.

II. — LE POISON DU CHOLÉRA

Le vibrion du choléra appartient au groupe de bactéries aux mœurs faciles, en ce sens qu'il pousse même dans l'eau distillée, sans parler de l'eau de rivière ou d'étang. Aussi le vibrion en question se développait-il fort bien sur tous mes liquides contenant soit de l'urée, soit de l'asparagine, soit du tartrate ou du lactate d'ammoniaque, soit de la glycérine (4 ou 5 p. 100). Pour mes recherches, je me suis pourtant presque exclusivement servi du milieu au lactate d'ammoniaque. Sur ce milieu les vibrions se développaient comme dans du bouillon ordinaire.

Quelques heures après l'ensemencement on voyait déjà apparaître à la surface du liquide une couche homogène grisâtre qui adhérait aux parois du ballon quand on l'inclinait, et tombait au fond du liquide en formant des flocons quand on secouait un peu fortement le liquide. Sous le microscope, les

vibrions cultivés sur ce milieu se distinguaient à peine de ceux cultivés sur bouillon ordinaire; peut-être les premiers étaient-ils plus minces que les seconds. Ces cultures donnaient la réaction caractéristique avec les acides minéraux (rouge du choléra). La dose de 1,5 à 2 cc. de culture virulente suffirait pour tuer un cobaye en 18-24 heures.

Les cultures restaient à l'étuve pendant 2 à 3 semaines, à 36-37°. De temps en temps on les agitait pour faire tomber les pellicules formées par les vibrions. A la longue la culture devenait visqueuse et prenait une teinte jaunâtre.

Quand une culture âgée de 2 à 3 semaines était stérilisée en l'exposant pendant 3 ou 4 jours, pendant une ou deux heures chaque jour, à l'action d'une température de 55-56°, elle restait toxique, bien qu'elle ne poussât plus ni sur agar ni sur bouillon. 5 ou 6 cc. de cette culture stérilisée injectée dans la veine du lapin, ou 6 à 7 cc. dans le péritoine du cobaye, tuaient ces animaux en 16-20 heures. A l'autopsie on trouvait alors une hyperémie intense de l'intestin grêle, principalement au voisinage du duodénum, une tuméfaction des plaques de Peyer; l'intestin était rempli d'un liquide jaunâtre; les reins et, quelquefois, les capsules surrénales, gorgés de sang.

La toxicité des cultures diminuait quand elles étaient filtrées à travers le filtre Chamberland. La filtration sur papier ne modifiait en rien leur toxicité.

Les cultures stérilisées donnaient très nettement, même après passage à travers le filtre Chamberland, les réactions colorantes caractéristiques des substances albuminoïdes (réaction de Millon, xanthoprotéique, du biuret, d'Adamkiewicz). Quand on les additionnait d'une petite quantité d'un acide minéral ou d'acide acétique, on voyait apparaître un léger précipité visqueux. Un précipité analogue se formait ainsi sous l'influence du sulfate d'ammoniaque, du sublimé, de l'acétate de plomb, du ferrocyanure de potassium acétique; une action analogue était exercée par l'alcool même en quantité telle que le titre alcoolique du mélange se trouvait porté à 45-50°. Recueilli sur le filtre, puis lavé et séché à 36°, ou dans le vide à la température ordinaire, le précipité se présentait

sous forme d'une masse amorphe, jaunâtre, qui était difficilement soluble dans l'eau distillée, très facilement dans les alcalis faibles, avec lesquels elle formait une solution opalescente dont on pouvait la précipiter de nouveau par les acides minéraux faibles et l'acide acétique. Le précipité obtenu de cette façon était soluble dans un excès d'alcali. Les acides minéraux ajoutés en petite quantité rendaient la solution épaisse, visqueuse, adhérente aux bords du vase, à la façon de la glycérine; mais si l'on ajoutait une nouvelle quantité d'acide minéral, la solution reprenait son aspect primitif. La solution bouillie avec de l'eau sulfurique à 10 p. 100 ne réduisait pas le sulfate de cuivre en solution alcaline.

Ce précipité ressemble donc beaucoup à celui décrit par Gamaléia [1] sous le nom de nucléo-albumine, que cet auteur considère comme le poison même du choléra. Je dois pourtant dire que le précipité que j'obtenais avec l'alcool faible était privé de toute propriété toxique. Le poison restait en solution alcoolique [2]. Si la solution était évaporée dans le vide à 40° jusqu'à l'évaporation probable de tout l'alcool (la solution se réduisait au tiers ou au quart de son volume primitif sans compter l'alcool additionné à la culture), j'obtenais un liquide toxique dont la toxicité correspondait à celle de la culture stérilisée. Si l'on versait ce liquide dans 8 ou 10 de son volume d'alcool absolu, en l'y laissant séjourner tranquillement pendant quelque temps, il se formait un précipité qui, une fois desséché, était soluble dans l'eau distillée et, tout en donnant faiblement les réactions colorantes du corps albuminoïde, possédait des propriétés toxiques. Ce précipité se composait en grande partie de sels qu'on pouvait, bien qu'imparfaitement, séparer des corps albuminoïdes. Si la solution était additionnée de 8 à 10 de son volume d'alcool absolu, il s'y formait immédiatement un précipité composé presque entièrement de sels. Dans le liquide débarrassé, par filtration. du précipité, se formait au bout de quelques heures un nou-

1. Gamaléia, *Recherches expérimentales sur les poisons du choléra* (*Arch. de méd. expérim.*, 1892.)

2. En me servant de l'alcool, j'ai été guidé par les mêmes considérations que dans les expériences antérieures.

veau précipité peu abondant qui possédait à un faible degré les réactions colorantes des corps albuminoïdes et une certaine toxicité.

J'ai fait également un certain nombre d'expériences avec des cultures du vibrion du choléra dans du bouillon. Je ne suis pas arrivé à isoler le poison spécifique à l'aide du sulfate d'ammoniaque, peut-être à cause de la durée trop longue de la dialyse, qui demandait ordinairement cinq à six jours. Les autres méthodes dont on se sert dans le même but, l'addition d'acétate de plomb, de sublimé, présentent certains inconvénients et exigent une manipulation très laborieuse. Quoi qu'il en soit, ces méthodes ne m'ont pas donné de résultats précis, de sorte que j'ai préféré me servir de l'alcool.

Gamaléia, qui n'est pas arrivé à obtenir avec l'alcool un poison cholérique très actif, attribue ce résultat à la décomposition du poison, par l'alcool. Il me semble pourtant que c'est un poison d'une façon générale, assez stable et qui n'est pas décomposé par l'alcool dans lequel il est soluble en partie. La propriété d'être entraîné avec le précipité est moins accusée pour le poison du choléra que pour celui de la diphtérie.

Avec l'alcool à 50-55°, on peut éliminer des cultures sur bouillon la nucléo-albumine, et la solution alcoolique reste toxique. A l'aide de l'alcool à 80-85° (titre du mélange), on peut ainsi éliminer le poison mélangé aux corps albuminoïdes du bouillon. Une partie du poison, partie très petite, est donc toujours entraînée avec le premier précipité. Ceci doit nous faire supposer que le poison du choléra n'est pas une albumine, ni une globuline et moins encore une nucléo-albumine, mais plutôt un corps albuminoïde à composition peu complexe. Il est encore possible que le poison en question se trouve faiblement combiné à la nucléo-albumine qui existe dans toutes les cultures du vibrion, et qui peut se séparer du poison déjà sous l'influence de l'alcool. Quoi qu'il en soit, la nucléo-albumine n'est pas toxique par elle-même, et la toxicité est certainement due à une autre substance qui existe dans les cultures du vibrion et semble posséder une composition plus simple que celle de la nucléo-albumine.

Je suis loin de penser que la question de la classification

chimique des poisons microbiens se trouve définitivement résolue. On peut même discuter leur place dans le groupe général de corps albuminoïdes. En effet, quand même les bactéries sont cultivées sur un milieu privé de substances albuminoïdes, on peut objecter, comme l'a fait Fermis (*l. c.* et *Arch. f. Hyg.* 1892, Bd XIV), que les réactions des corps albuminoïdes qu'on trouve dans ces cultures et que Fermis attribue aux ferments, n'appartiennent pas aux toxines, mais aux substances albuminoïdes venant du corps des microbes morts et n'ayant aucun rapport avec les toxines. Comme on l'a vu, pour nous, ces réactions tiennent aux poisons bactériens que, d'accord avec la tendance actuelle de la microbiologie, nous considérons comme des corps albuminoïdes.

Les expériences que nous venons d'exposer dans ce travail montrent donc que la culture des micro-organismes pathogènes sur des milieux privés d'albumine est possible ; que dans ces conditions les microbes restent virulents et capables de fabriquer des toxines; que ces toxines sont par conséquent élaborées dans le corps même des bactéries d'où elles pénètrent dans le milieu nutritif, et qu'elles ne sont pas le résultat de la décomposition du milieu nutritif, comme le soutiennent les auteurs allemands. On pourrait certainement trouver des milieux artificiels encore plus favorables au développement des microbes, et il est certain que les recherches faites dans cette direction beaucoup contribueraient à l'étude de la question de l'origine et de la nature des poisons bactériens.

En terminant ce travail nous tenons à remercier M. le professeur Straus de l'accueil bienveillant que nous avons trouvé dans son laboratoire et de ses conseils qui nous ont facilité notre tâche.

Nous adressons également nos remercîments à M. Gamaléia pour quelques indications qu'il nous a fournies pendant l'exécution de notre travail.

II

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE
DE L'INFLUENCE DE L'ACTIVITÉ CÉRÉBRALE
SUR L'ÉCHANGE D'ACIDE PHOSPHORIQUE ET D'AZOTE

Par M. le Dr **A. STCHERBAK** (de Saint-Pétersbourg).

(TRAVAIL FAIT AU LABORATOIRE DE M. LE PROFESSEUR MIERZEJEWSKI)

I

La question de l'influence de l'activité cérébrale sur la nutrition présente un intérêt non seulement théorique, mais encore pratique, et a depuis longtemps fait l'objet des recherches assez nombreuses. Ces travaux envisageaient surtout la transformation que subit dans l'organisme l'acide phosphorique, en tant que représentant des combinaisons chimiques les plus caractéristiques pour le cerveau. En effet, peu de temps après la découverte de phosphore dans la substance cérébrale par Heusing (en 1779), il a été établi, encore dans la première moitié de notre siècle, que la substance cérébrale était supérieure à tous les autres, à l'exception du tissu osseux, par sa richesse *relative* en phosphore (Vauquelin en 1812, John en 1813 et un grand nombre d'autres auteurs). Plus tard on est arrivé à démontrer (Bibra en 1854) que c'était surtout la substance grise, — centres nerveux, — comparée à la substance blanche, — voie de transmission des impulsions nerveuses, — qui était particulièrement riche en phosphore. Les travaux ultérieurs relatifs à la chimie du cerveau

ont notablement élargi le cercle de nos connaissances sur les phosphatides du cerveau, et montré que ces corps, caractérisés par un équilibre chimique très durable, intervenaient d'une façon en apparence spécifique, dans la structure et les processus intimes de la substance cérébrale (Thudichum). Les recherches sur l'action physiologique du phosphore ont abouti à la même conclusion. Ainsi le professeur Tarchanoff a trouvé que, sous l'influence de l'ingestion de petites doses de phosphore, les lapins et les chiens nouveau-nés ouvrent plus tôt les yeux, présentent une exagération de l'irritabilité réflexe et de l'excitabilité des centres psychomoteurs et même un développement psychique plus précoce que les animaux témoins non soumis à l'action du phosphore. En même temps, l'analyse du cerveau des premiers a montré une richesse plus grande en acide phosphorique; d'où il résulte que la transformation du phosphore dans l'intimité du tissu cérébral s'effectue chez ces animaux autrement que chez les animaux nouveau-nés non soumis à l'action du phosphore. Les observations de Thompson, auquel, autant que je sache, nous devons la monographie la plus complète sur les applications de phosphore en médecine, mettent également en lumière le rôle spécifique du phosphore dans le chimisme cérébral. Sous l'influence de petites doses de phosphore, cet auteur a noté, entre autres choses, l'augmentation de la capacité pour le travail intellectuel, la disparition du sentiment de fatigue, l'augmentation du penchant sexuel ; dans quelques cas encore, l'exagération de la sensibilité, le tremblement, de légères contractions cloniques des muscles. Thompson est tellement convaincu de l'action bienfaisante du phosphore sur le cerveau que « pour combler les pertes exagérées en phosphore » il conseille l'emploi de cette substance aux individus bien portants mais occupés à un travail intellectuel intense.

Les faits que nous venons de citer ont naturellement conduit à étudier expérimentalement les relations entre l'intensité du chimisme cérébral et l'échange général de phosphore ou autrement dit, l'excrétion d'acide phosphorique dans l'urine. On a, dans ce but, analysé l'urine au point de vue de sa richesse

phosphorique (et presque toujours en même temps en azote) à l'état de veille et de sommeil, dans les cas de travail intellectuel exagéré, dans les processus pathologiques détruisant le tissu cérébral, dans l'idiotie et la démence, de même que chez les individus soumis à l'action de substances pharmaceutiques agissant d'une façon spéciale sur le système nerveux. Ne pouvant rapporter ici toute la littérature relative à la question, je me contenterai de quelques remarques générales.

Il est facile de montrer que la question dont nous allons nous occuper peut être élucidée le mieux par l'étude de l'influence du travail intellectuel exagéré chez des individus normaux d'un côté, et, de l'autre, par celle de l'échange phosphorique chez les idiots, en tant qu'individus à l'activité cérébrale réduite au minimum.

La comparaison de l'urine du jour à celle de la nuit au point de vue des proportions respectives d'acide phosphorique et d'azote ne peut donner de résultats précis pour plusieurs raisons, entre autres parce que nous ne savons pas exactement la rapidité avec laquelle sont éliminés les produits de la métamorphose régressive. Ainsi, il est impossible de savoir si l'urine de la nuit doit être rapportée à la période de repos (sommeil) ou à celle d'activité (état de veille), ou, ce qui paraît le plus probable, aux deux à la fois. Les recherches expérimentales montrent, par exemple, qu'après l'ingestion de phosphate de soude, le surplus de phosphore n'est éliminé qu'au bout de plusieurs jours ; si la même substance est injectée dans une veine, son élimination ne demande pas moins de sept à dix heures (Sick, Hammond, Falck). Tout ceci nous explique pourquoi les résultats obtenus par les divers auteurs sont loin, comme nous allons le voir, d'être d'accord. Les uns, comme Hagthausen, Engelmann, Vogel, Mosler, et Beaunis, qui a fait les recherches les plus précises en examinant son urine pendant quarante-six jours consécutifs, ont trouvé une diminution dans l'excrétion d'acide phosphorique pendant la nuit ; d'autres, parmi lesquels on peut citer Kaupp, Mendel, parlent d'une augmentation de la proportion d'acide phosphorique dans les urines de la nuit ; enfin d'autres encore (Sick, Speck, Deerke, H. Laehr) ne signalent sous ce rapport

aucune différence appréciable entre les urines du jour et celles de la nuit. C'est aussi la conclusion que j'ai tirée des expériences que j'ai faites sur moi-même (pendant quatre jours d'un travail intellectuel intense). Pourtant parmi tous ces travaux les recherches de Beaunis se distinguent à tel point des autres par leur exactitude et leur durée que les résultats opposés aux siens, et fournis par des expériences moins précises, ne peuvent ébranler les conclusions de cet auteur. Ainsi doit-on admettre d'une façon générale que l'excrétion d'acide phosphorique est diminuée pendant la nuit. Seulement une nouvelle question surgit alors devant nous : il s'agit notamment de savoir si cette diminution doit être attribuée à l'affaiblissement de l'activité cérébrale ou au repos *musculaire* pendant la nuit. Cette question est d'autant plus légitime que, comme on le voit, la proportion absolue de phosphore est plus grande dans les muscles que dans le cerveau, bien que la proportion relative soit plus élevée dans le second que dans les premiers.

Les recherches relatives à l'influence des produits pharmaceutiques sur l'excrétion d'acide phosphorique n'ont pas bien élucidé la question qui nous occupe. En effet, les substances qui agissent sur le système nerveux possèdent en même temps une action générale (sur la circulation, la respiration, le système musculaire, etc.) qui peut masquer entièrement l'influence qu'exerce sur l'excrétion d'acide phosphorique tel ou tel état nerveux artificiellement provoqué. Les conditions sont encore plus complexes dans les cas où l'on fait l'analyse de l'urine des malades atteints d'affections organiques du cerveau, ou des animaux chez lesquels on produit une excitation expérimentale ou la destruction de la substance cérébrale. D'un côté, les lésions en foyer du cerveau provoquent des troubles de nutrition très accusés, comme la polyurie, l'albuminurie, la melliturie, etc., qui n'ont aucun rapport avec la métamorphose du cerveau même, et, de l'autre, les affections cérébrales graves s'accompagnent de phénomènes morbides tels que douleurs, immobilité du corps, insomnie, convulsions, élévation de la température, etc., qui ne peuvent pas ne pas retentir sur la marche des processus

nutritifs. Aussi dans ces cas est-il très difficile de dégager l'influence que « la destruction de la substance cérébrale » exerce sur la proportion d'acide phosphorique et d'azote de l'urine.

L'existence des phénomènes concomitants dans les psychoses fonctionnelles à activité psychique accrue ou diminuée (manie ou mélancolie) nous empêche également d'utiliser pour notre étude les recherches très intéressantes relatives à la nutrition générale dans ces états.

Passons maintenant aux recherches qui peuvent montrer le mieux l'influence de l'activité cérébrale sur la transformation d'acide phosphorique et d'azote dans l'organisme. Les opinions des auteurs sur le rôle du travail intellectuel sont très variables. Pour les uns (Mosler, Byasson, Hammond), le travail intellectuel provoquerait une augmentation de la proportion d'acide phosphorique de l'urine ; pour d'autres (Gamgee et Paton, Wood), il existerait plutôt une diminution ; pour d'autres encore (Cazenave et Speck), la proportion d'acide phosphorique ne serait pas influencée par le travail intellectuel. Mairet, qui a étudié d'une façon plus précise les oscillations de l'acide phosphorique et de l'azote dans l'urine, a constaté, sous l'influence du travail intellectuel, une *diminution* portant principalement sur les phosphates unis aux alcalis, et marchant de pair avec une augmentation des phosphates unis aux terres. Pour lui, la quantité absolue d'acide phosphorique est diminuée ou reste sans changement ; celle d'azote toujours diminuée.

Comment nous expliquer des résultats aussi variables et non moins contradictoires ? Doit-on admettre, avec certains auteurs, que les variations de la métamorphose phosphorique sous l'influence du travail intellectuel ont un caractère accidentel et ne dépendent nullement de ce travail ?

Je crois que cette conclusion ne s'impose pas. En effet, dans tous les travaux qui viennent d'être cités, on déterminait la quantité d'acide phosphorique de l'urine, et le plus souvent celle d'azote en même temps, sans étudier d'une façon plus ou moins systématique la quantité d'acide phosphorique des aliments et des matières fécales. Autrement dit, on n'a

étudié ni l'*assimilation*, ni l'*échange* d'acide phosphorique et d'azote. Sans ces données, l'analyse de l'urine, comme l'ont montré un grand nombre de travaux, et en particulier les travaux russes, ont une importance très limitée[1].

En effet, il n'est pas difficile de montrer que la même quantité d'acide phosphorique dans l'urine peut, avec un régime alimentaire identique mais une assimilation différente, indiquer aussi bien un échange normal qu'un échange accru ou diminué. Autrement dit, les variations même très accusées de l'échange phosphorique peuvent ne pas retentir sur l'excrétion de l'acide phosphorique par l'urine. Supposons, par exemple, que dans deux cas où les aliments renferment la même quantité d'acide phosphorique égale à 5 grammes, il est éliminé avec l'urine la même quantité d'acide phosphorique, égale à 4 grammes. Si dans ces conditions on ne prend en considération que les aliments et l'urine, on pourrait croire que l'échange d'acide phosphorique est le même dans les deux cas. Mais une autre supposition est également possible. Nous pouvons notamment supposer que dans un cas les 4 grammes d'acide phosphorique et l'urine correspondent aux 4 grammes d'acide phosphorique, assimilées et venant des aliments et que l'individu se trouve en état d'équilibre phosphorique, tandis que dans le second, il n'a été assimilé que 3 grammes d'acide phosphorique des aliments, mais que l'organisme, en ayant usé 4, en a perdu 1 qu'il avait pris à ses propres tissus. De cette façon, une modification très importante de l'échange phosphorique a passé inaperçue.

D'un autre côté, la variation de la quantité d'acide phosphorique de l'urine, indiquant en apparence une modifica-

1. Comme, dans notre travail, les termes d'*assimilation* et d'*échange* reviendront souvent, nous croyons nécessaire de préciser le sens dans lequel nous emploierons ces deux mots. L'*assimilation* est déterminée par la soustraction de la valeur des éléments non assimilés, c'est-à-dire éliminés par l'intestin, de celle des éléments introduits avec les aliments dans le même espace de temps, et s'exprime en p. 100. Ainsi, si sur 100 gr. d'azote des aliments 10 gr. sont éliminés sans être assimilés, l'assimilation sera égale à 90 p. 100. Sous le nom d'*échange*, on comprend le rapport en pourcentage entre les éléments transformés par l'organisme, c'est-à-dire éliminés avec l'urine, et les éléments assimilés, bien entendu, ici encore pour le même espace de temps. Ainsi si, dans l'exemple que nous avons choisi, sur 90 gr. d'azote assimilés, 81 ont été éliminés avec l'urine, l'échange sera de 90 p. 100 (d'après l'équation $x : 81 :: 100 : 90$).

tion de l'échange dans une certaine direction, peut en réalité dépendre de l'augmentation ou de la diminution de l'assimilation (qui elle peut osciller entre des limites très larges), tandis que l'*échange* conserve son *statu quo* ou même se modifie dans une direction opposée. Ainsi par exemple, sur 5 grammes d'acide phosphorique contenus dans les aliments, il a été éliminé avec l'urine 4 grammes dans un cas et 3 dans un autre. En même temps, il a été assimilé 4 grammes d'acide phosphorique dans le premier cas, et 2 seulement dans le second. Il est évident que, dans le premier cas, il existe un équilibre, et dans le second une *augmentation* considérable de l'échange phosphorique, augmentation à laquelle correspond pourtant une diminution de la quantité d'acide phosphorique de l'urine. On pourrait citer un grand nombre d'exemples analogues basés sur des *faits*, et tous ils montrent d'une façon péremptoire que l'analyse seule de l'urine ne peut nous donner une idée exacte sur l'état des échanges nutritifs.

Il va de soi que l'insuffisance de l'analyse de l'urine seule existe encore quand on détermine, non pas la quantité absolue d'acide phosphorique, mais sa quantité relative en p. 100, par rapport au résidu solide (Mendel) ou à l'azote de l'urine (Zuelzer).

Parmi les travaux basés exclusivement sur l'analyse de l'urine pendant le travail intellectuel, nous devons mentionner à part celui de Mairet, qui a déterminé la quantité d'acide phosphorique et d'azote de l'urine, non pas par périodes de vingt-quatre heures, mais par celles de 4 à 8 jours (périodes alimentaires). Cet auteur a trouvé que, si l'on prenait la valeur moyenne de l'élimination de l'azote et de l'acide phosphorique pendant les périodes indiquées, les oscillations journalières s'effaçaient et on obtenait des chiffres plus constants. Si dans une de ces périodes on changeait les conditions de la vie de l'individu, en le faisant par exemple travailler intellectuellement, on pouvait facilement étudier les modifications de l'élimination de l'azote et de l'acide phosphorique, sous l'influence de nouvelles conditions. C'est un procédé qui permet certainement de déterminer avec *plus de précision* la quantité d'éléments éliminés par l'urine.

Mais il n'en reste pas moins vrai que toutes les objections soulevées contre l'analyse de l'urine comme procédé exclusif pour l'étude de la métamorphose phosphorique s'appliquent aussi au travail de Mairet, où l'analyse même quantitative des aliments et des matières fécales est complètement négligée. Aussi, quand, en se basant sur 4 expériences, Mairet arrive à conclure que « le cerveau, en fonctionnant, absorbe de l'acide phosphorique uni aux alcalis, et rend de l'acide phosphorique uni aux terres », m'est-il impossible de ne pas considérer cette conclusion comme par trop catégorique. On sait que l'idée de l'importance de l'analyse des aliments et des matières fécales pour l'étude de la métamorphose est loin d'être neuve, et il y a déjà longtemps qu'elle a été formulée, par exemple, par Vogel. Seulement la nécessité de cette analyse paraissait à certains auteurs constituer une exigence par trop rigoureuse, et Mairet, que nous venons de citer, écrit même que réclamer de semblables conditions n'est-ce pas évidemment, comme nous le disions, rendre impossibles toutes recherches pathologiques et même physiologiques ?

Cette remarque pourtant a été démentie par une série de travaux, et principalement de travaux russes, qui ont étudié d'une façon précise l'assimilation et l'échange de divers éléments des aliments dans les conditions les plus variées. Du reste, peu de temps après le livre de Mairet, parut le travail de Raspopoff sur l'assimilation et l'échange d'acide phosphorique et d'azote sous l'influence du travail intellectuel. Les expériences de Raspopoff ont été faites sur quatre étudiants et un élève de l'École de guerre, et ont duré six jours dans trois cas et quatre jours dans deux. Chaque expérience était divisée en deux périodes (de trois ou deux jours) : tandis que, pendant l'une, les individus en expérience évitaient tout travail intellectuel, ils travaillaient pendant l'autre environ dix heures par jour soit à des problèmes mathématiques, soit à la théorie des accouchements (un étudiant). Pendant toute la durée de l'expérience, l'analyse de l'acide phosphorique et de l'azote des aliments, des matières fécales et de l'urine a été faite d'une façon rigoureuse. Certains détails de l'expérience nous sont restés inconnus, car l'auteur, mort peu de temps après, n'a

publié qu'une communication préalable très courte, — fait d'autant plus regrettable que les résultats étaient loin d'être identiques dans tous les cas. Ainsi, sur cinq cas, l'échange azoté pendant la période de travail intellectuel a été abaissé (diminution de la quantité d'azote de l'urine, comparée à celle d'azote assimilée) quatre fois et augmenté une fois. Quant à l'échange phosphorique, il fut trouvé deux fois abaissé, deux fois augmenté et une fois sans modifications.

Tels sont les résultats incertains, peu encourageants à la vérité, obtenus par les premières tentatives pour déterminer d'une façon plus précise que cela n'a été fait jusqu'à présent les rapports entre l'échange phosphorique et le travail intellectuel. Ce qui rend encore plus difficile la critique raisonnée de ces résultats, c'est l'absence d'une description détaillée des expériences, où chaque détail a une importance capitale. Ainsi nous ne savons pas comment les individus en question ont été préparés à l'expérience, c'est-à-dire si le passage entre les conditions habituelles de leur vie et celles de l'expérience n'a pas été effectué d'une façon trop brusque. Nous ne savons non plus ni quelle était la période qui précédait celle du repos ou celle du travail, ni quels étaient les individus auxquels se rapportaient les expériences de courte durée et par conséquent moins exactes. De plus, nous ne possédons aucune indication sur l'*intensité* du travail. On peut, sans une fatigue particulière, étudier non seulement la théorie des accouchements, mais aussi faire des problèmes mathématiques, surtout quand pour ceux-ci on a recours aux formules toutes faites. Nous ferons enfin observer que chez deux sujets de Raspopoff, les chiffres relatifs à l'assimilation et l'échange phosphorique précédant la période de repos diffèrent notablement de ceux qu'on trouve à l'état normal. Ainsi en compulsant la littérature de la question, j'ai pu réunir dix-neuf cas où l'échange et l'assimilation phosphoriques ont été déterminés chez des individus bien portants, chez lesquels on a trouvé en moyenne 75 p. 100 pour l'assimilation, et 81 p. 100 pour l'échange phosphorique ; or chez un sujet de Raspopoff, l'échange phosphorique était de 38,4 p. 100, et chez un autre, on trouve une assimilation de 55,1 p. 100 et un échange de

48,8 p. 100. Aucun auteur ne donne des chiffres aussi peu élevés que ceux de Raspopoff, et pourtant les expériences de cet auteur ne diffèrent de celles des autres ni par l'âge et les conditions des individus soumis à l'observation, ni par l'observation, ni par la composition et la quantité des aliments.

Ainsi de tous les faits que nous venons de rapporter, le travail de Raspopoff y compris, il est impossible de tirer une *conclusion précise* ferme. Du reste, Raspopoff lui-même est obligé de l'avouer en dernier lieu, bien qu'il soit porté à considérer ses expériences comme confirmant dans une certaine mesure les résultats de Mairet, principalement pour ce qui se rapporte à l'échange azoté. Mais il n'a pas pu constater dans l'urine la diminution des phosphates unis aux alcalis marchant de pair avec l'augmentation des phosphates unis aux terres signalée par Mairet dans les cas de travail intellectuel.

Une autre méthode qui permet d'élucider les rapports entre l'activité cérébrale et la nutrition est l'étude de l'échange phosphorique chez les idiots. Contrairement à ce que nous avons vu pour les cas de travail intellectuel, l'analyse donne ici des résultats plus constants. S'il est vrai que Seline n'a pas trouvé une différence très marquée entre l'urine des déments (il n'a pas examiné les idiots) et celle des individus normaux, Addisson, par contre, a constaté dans l'urine des idiots et des imbéciles comparée à celle des individus normaux une augmentation, par unité de poids, de la quantité d'urée et de sulfates, et une diminution de celle d'acide phosphorique. Erlenmeyer, Bechtereff, Mendel, Deecke, Mairet ont également trouvé cet abaissement de la quantité d'acide phosphorique dans l'urine des idiots. Il est donc probable que chez les idiots il existe soit un ralentissement de l'échange phosphorique, soit un abaissement de l'assimilation des aliments. On trouve dans la littérature un certain nombre de faits en faveur de l'une et de l'autre hypothèse. Ainsi, Bechtereff, par exemple, a trouvé chez la plupart des déments une diminution de la calorification qu'il explique par le ralentissement des échanges dans les tissus des idiots, et ce ralentissement, il le met en rapport avec l'abaissement

général de la température que l'on observe ordinairement dans l'idiotie très accusée. D'un autre côté, Erlenmeyer, qui a principalement étudié les crétins, a constaté chez eux une augmentation de la quantité d'acide phosphorique des matières fécales, ce qui indiquerait plutôt une insuffisance de l'absorption des aliments.

Quant à l'étude complète de l'assimilation et de l'échange d'acide phosphorique et d'azote chez les idiots, il n'existe, autant que je sache, aucun travail de ce genre.

Ce que nous venons de dire montre suffisamment, croyons-nous, tout l'intérêt que peut présenter une nouvelle tentative d'examiner avec une méthode plus précise les rapports entre l'activité cérébrale et la métamorphose phosphorique et azotée. Sur la proposition de mon vénéré maître M. le professeur Mierzejewski, j'ai commencé mes expériences en 1888. Mais avant de passer à l'exposé de ces expériences, je crois nécessaire de signaler brièvement le côté négatif du procédé dont je me servais pour l'analyse des aliments, des matières fécales et de l'urine. Comparé à l'analyse seule de l'urine, ce procédé pouvait certainement passer pour exact, et pourtant il renfermait une source d'erreurs que voici : Il est notamment très difficile de séparer parfois les matières fécales d'une période de celles d'une autre[1] ; ensuite on est obligé de considérer comme *non assimilé* tout l'acide phosphorique et l'azote des matières fécales. Mais, en réalité, une certaine partie impossible à déterminer provient des sucs digestifs, c'est-à-dire des éléments transformés déjà par l'organisme, et devrait par conséquent être ajoutée à l'acide phosphorique et à l'azote de l'*urine*. La troisième source d'erreur est la perte de l'organisme en acide phosphorique et en azote par des voies autres que l'intestin et les reins, mais elle est minime, et peut par conséquent être négligée. (Voir E. Bischoff, Samochvaloff.) Dans tous les cas, il est évident qu'il faut n'accepter qu'avec une certaine réserve les don-

1. Pendant le cours de mes recherches, il m'arrivait bien des fois de renoncer à une expérience à moitié terminée, justement pour la raison que la limite entre les matières fécales d'une période et celles d'une autre était, malgré toutes les précautions (voir plus loin), difficile à tracer, peu nette.

nées fournies par le procédé en question et n'attribuer une importance qu'aux variations accusées et constantes des chiffres relatifs à l'assimilation et l'échange.

II

Mes recherches se divisent en trois parties : la première comprend les recherches sur l'homme normal, dans le but d'étudier l'influence qu'un travail intellectuel d'intensité et de durée variables exerce sur l'échange phosphorique et azoté; la seconde a trait à l'échange phosphorique et azoté chez les idiots. Enfin la troisième se rapporte à l'échange phosphorique dans le tissu cérébral même (analyse de l'acide phosphorique du sang veineux et artériel du cerveau) chez des chiens sous l'influence d'une dépression profonde de l'activité cérébrale (narcose morphinique). Les expériences sur les chiens devaient nous fournir un critérium des résultats obtenus dans mes expériences sur l'homme.

Pour avoir une idée plus exacte sur la marche de la nutrition générale et de la métamorphose phosphorique, les échanges azoté et phosphorique ont été étudiés aux points de vue quantitatif et qualitatif. A cet effet, les substances azotées de l'urine étaient analysées de façon à déterminer séparément l'azote de l'urée, celui de l'acide urique et enfin celui des matières extractives ; d'un autre côté, dans les phosphates on a également déterminé séparément la quantité d'acide phosphorique uni à des alcalis ou à des terres.

Quant aux *procédés d'analyse chimique*, l'azote des aliments, de l'urine et des matières fécales était déterminé par le procédé gazométrique classique de Kjeldahl-Borodine (combustion avec de l'acide sulfurique et décomposition consécutive par l'hypobromite de sodium), avec cette différence que l'oxydation complémentaire était faite, non pas avec du permanganate, mais avec du perchlorate de potasse. J'ai fait cette substitution après qu'une série d'analyses de contrôle m'eût montré que, très avantageuse au point de vue technique, elle n'influait en rien sur la précision des résultats[1].

1. Les analyses en question ont été décrites en détail dans le *Vratch*, 1888, nos 42 et 43.

A côté de l'azote total de l'urine, on faisait encore l'évaluation de l'urée et de l'acide urique. L'acide urique était déterminé d'après le procédé de Haykraft; l'urée, d'après celui de Borodine, après avoir précipité les matières extractives par le bi-iodure de mercure. La différence entre l'azote total de l'urine et celui de l'urée, après séparation des matières extractives, nous donnait ainsi la quantité d'azote de ces dernières.

L'analyse de l'acide phosphorique des aliments était faite d'après les procédés classiques[1]. Les substances, convenablement desséchées étaient brûlées dans une capsule de platine avec un excès d'un mélange de 3 parties de soude pour 1 partie de salpêtre; la masse qu'on obtenait était dissoute dans de l'eau distillée, qu'on additionnait de petites quantités d'acide acétique pendant qu'elle chauffait dans un bain-marie. La masse, d'une réaction acide, était réduite à un certain volume; on en prenait alors une certaine quantité dans laquelle, après addition de mélange acétique, on déterminait l'acide phosphorique par titrage avec de l'acétate d'urane. Dans les matières fécales on déterminait séparément l'acide phosphorique uni à des alcalis et uni à des terres. A cet effet, les cendres dissoutes dans l'eau étaient traitées par l'ammoniaque; le résidu filtré était lavé ensuite avec de l'ammoniaque diluée au tiers et dissoute dans l'acide acétique. La quantité d'acide phosphorique contenue dans le précipité (phosphates unis aux terres), et dans les parties passées avec l'eau de lavage (phosphates unis aux alcalis) était alors facile à déterminer par titrage avec la solution d'urane. Dans l'urine aussi, on déterminait isolément l'acide phosphorique des phosphates terreux unis aux terres et des phosphates unis aux alcalis. L'acide phosphorique des premiers était dosé directement; quant à celui des seconds, on l'obtenait par la soustraction de la première valeur de la somme totale d'acide phosphorique.

L'analyse du sang au point de vue de la quantité d'acide phosphorique était faite par voie de pesées. La masse obtenue après chauffage des cendres avec le mélange de salpêtre et de soude était dissoute dans l'eau distillée chaude; la solution filtrée était ensuite traitée avec toutes les précautions usitées par le mélange magnésien. L'acide phosphorique était déterminé sous forme de pyrophosphate de magnésie, dont le poids était obtenu par voie de *doubles pesées*. C'était le procédé dont je me suis servi dans les deux premières expériences. Dans les autres, pour plus d'exactitude, la solution (dans de l'acide chlorhydrique à 20 p. 100.) de la masse fusionnée était précipitée par le liquide de molibden et le précipité dissous dans l'ammoniaque. En additionnant

1. V. Menchoutkine, *Chimie analytique*, 1888. — Hoppe-Seyler, *Traité d'analyse chimique physiologique et pathologique*, 1876, trad. russe. — Frésénius, *Analyse quantitative des minéraux*, 1875, trad. russe. — Salkowski et Leube, *Étude de l'urine*, 1874, trad. russe. — Kochlakoff, *Analyse de l'urine*, 1887.

cette solution d'une certaine quantité de mélange magnésien, on obtenait un précipité phosphato-ammoniaco-magnésien qui, desséché et chauffé à une très haute température, permettait enfin de peser le pyrophosphate de magnésie et de déterminer ensuite, par simple calcul, la quantité correspondante d'acide phosphorique.

D'un grand nombre d'expériences relatives à l'influence du travail intellectuel, expériences que, pour plus d'exactitude, je faisais sur moi-même, je n'en ai pu terminer d'une façon plus ou moins satisfaisante que trois, dont voici la description détaillée :

1re *Expérience* (du 4 au 11 octobre 1888). — Déjà plusieurs mois avant de commencer l'expérience, j'ai adopté un genre de vie qui différait peu de celui que je menais pendant l'expérience même. Je restais la plus grande partie de la journée au laboratoire, à faire des analyses ; le soir, que je passais chez moi, était consacré à des travaux intellectuels. J'ai ensuite progressivement simplifié mon régime alimentaire, de façon à l'approcher de celui que je devais suivre pendant les expériences ; de sorte que j'avais déjà suivi ce dernier pendant les dix jours qui ont précédé l'expérience.

L'expérience, qui a duré huit jours, était divisée en deux périodes de quatre jours chacune. Pendant les deux périodes, je travaillais au laboratoire, de 9 h. du matin à 8 h., 8 h. et demie du soir, à peser et à analyser les aliments et les excrétions ; mais tandis que les soirs de la *première période* étaient consacrés à un *repos intellectuel et physique aussi complet que possible*, je m'astreignais pendant les soirs de la seconde à un travail intellectuel de quatre à cinq heures (de 9 heures du soir à 1 heure et demie ou 2 heures du matin). Je passais notamment tout ce temps à des problèmes d'arithmétique aussi compliqués et difficiles que possible. Pour tenir pendant ce temps continuellement mon attention en éveil, j'évitais les grands calculs et n'avais recours ni aux ressources de l'algèbre ni aux formules toutes prêtes. Je n'ai pu régler mon sommeil, de sorte que, par le fait de l'excitation consécutive au travail intellectuel, la durée moyenne du sommeil était de sept heures douze minutes pendant la période de repos et de cinq heures quarante-huit minutes pendant celle de

travail intellectuel, plus grande par conséquent pendant la première période que pendant la seconde.

Pour toutes les autres conditions, je m'efforçais d'obtenir une égalité aussi parfaite que possible. De cette façon la première période comprenait une certaine somme de travail physique (le temps que je passais au laboratoire, je restais debout, sauf deux ou trois heures); une certaine somme de travail intellectuel (faire simultanément plusieurs analyses, de façon à les terminer à temps, ce qui exige une attention soutenue); le temps que je consacrais ensuite au repos et au sommeil était tout à fait suffisant. Pendant la seconde période, le travail physique et intellectuel de la journée restait à peu près le même que dans la période précédente, mais il y avait en plus les occupations du soir, exigeant à leur tour beaucoup d'attention.

Le travail intellectuel du soir prenait donc une partie du temps consacré au sommeil, et privait ainsi l'organisme du repos dont il avait besoin après dix-huit à dix-neuf heures de travail intellectuel.

Mon régime alimentaire comprenait du bouillon (environ six cents grammes dans les vingt-quatre heures), des côtelettes (trois cents grammes), du pain blanc (trois cents grammes), du lait (quinze cents grammes), et du thé (douze cents grammes).

Les aliments comme les excrétions étaient tous les jours pesés et analysés; en plus, l'urine était examinée au point de vue de ses caractères physiques, et analysée au point de vue de la présence d'albumine et de sucre. La différentiation des matières fécales appartenant à chaque période était obtenue par l'ingestion de la gelée de *tchernika* (petite baie de couleur noire dont le jus teint les matières fécales en noir), que toujours le soir je prenais trois fois pendant l'expérience, la veille du premier jour de l'expérience, le dernier jour de la première période et le dernier jour de la seconde. Dix à onze heures après l'ingestion de cette gelée, je prenais du lait avec un peu de pain. Dans ces conditions, il m'était presque toujours facile de séparer les matières fécales d'une période, de celles d'une autre.

Tous les jours je me pesais et prenais ma température.

Les résultats que j'ai obtenus se résument en ceci :

Avec la même quantité d'azote et d'acide phosphorique des aliments (environ vingt-sept grammes d'azote et cinq d'acide phosphorique), on a constaté, pendant la seconde période, à côté d'un abaissement de l'assimilation, une *augmentation* de l'échange. Cette modification était plus accusée pour l'acide phosphorique que pour l'azote. Ainsi, malgré l'accroissement notable de l'échange, la quantité d'azote éliminée avec l'urine est restée *au-dessous* de celle qui était assimilée (échange de 98,5 p. 100); par contre, la quantité d'acide phosphorique éliminée *dépassait* celle qui était assimilée, ce qui veut dire que l'organisme avait subi une certaine *perte* en acide phosphorique (échange de 142,8 p. 100).

En somme, malgré la présence de la même quantité d'azote et de phosphore dans les aliments, l'organisme assimilait *moins* d'éléments à la période de travail intellectuel intense qu'à la période de repos. On pourrait donc croire que l'accroissement de l'*échange*, c'est-à-dire l'augmentation du rapport (en pourcentage) entre les éléments transformés et les éléments assimilés ne serait qu'apparent. Ce qui parle pourtant contre cette hypothèse, c'est que pendant la seconde période la quantité absolue d'azote et d'acide phosphorique de l'urine s'est accrue, de sorte qu'on est amené à admettre que les besoins de l'organisme en azote et acide phosphorique, malgré leur apport insuffisant avec les aliments, se sont trouvés augmentés, et qu'un *véritable accroissement de la métamorphose* a eu lieu.

Passons maintenant à l'étude des modifications *qualitatives* de l'échange. L'échange azoté présente sous ce rapport un intérêt tout particulier pour la raison que voici : Si l'on compare notamment la quantité d'azote de l'urée, produit de l'oxydation complète, à celle de l'azote de l'acide urique et des substances extractives, produits d'une oxydation incomplète, on obtient une sorte de critérium qui permet de juger de l'intensité des processus d'oxydation de l'organisme. Les chiffres que nous avons obtenus nous ont permis de constater une diminution de l'intensité des processus d'oxydation pendant la seconde période, diminution qui était démontrée par l'aug-

mentation plus considérable des produits incomplètement oxydés de l'urine. Quant à l'échange phosphorique, la proportion relative des phosphates unis aux alcalis a été légèrement augmentée pendant la seconde période.

Le poids du corps est resté le même pendant la première période; pendant la seconde, on trouvait une diminution légère, il est vrai, mais progressive. La température n'a pas présenté de modifications. Les chiffres relatifs aux données principales qui se rapportent à l'expérience en question sont résumés dans le tableau suivant :

	PREMIÈRE PÉRIODE.		DEUXIÈME PÉRIODE.	
	Azote.	Acide phosphorique.	Azote.	Acide phosphor.
Aliments.	109,3	22,7	109,7	22,1
Éliminé sans être assimilé. .	6	7	7,6	10,6
Assimilation en 0/0.	94,5	68,8	93,1	51,8
Urine.	86,4	15,7	100,6	16,3
Échange en 0/0.	83,7	100,4	98,5	142,8
Rapport entre l'azote de l'urée et l'azote des substances extractives.	15,1 : 1	»	11,9 : 1	»
Rapport entre l'urée et l'acide urique (en poids).	37,4 : 1	»	26,6 : 1	»
Rapport entre les phosphates des alcalis et les phosphates alcalino-terreux	4,6 : 1	»	4,1 : 1[1]	»

Pendant la seconde expérience (du 29 septembre au 6 octobre 1890), la modification des conditions consistait principalement en ce que la période de travail intense (4 jours) *précédait* la période de repos relatif (tandis que dans la première expérience elle la suivait). Aussi des modifications de l'échange identiques à celles qui viennent d'être décrites, furent-elles constatées pendant la première période comme le montre le tableau suivant :

	PREMIÈRE PÉRIODE.		DEUXIÈME PÉRIODE.	
	Azote.	Acide phosphorique.	Azote.	Acide phosphor.
Aliments.	122,2	22,1	123,3	21,4
Éliminé sans être assimilé. .	9,7	8,8	8,6	6,5

1. Les chiffres qui se rapportent à la première période ne diffèrent pas de ceux de l'état normal.

	Première période.		Deuxième période.	
	Azote.	Acide phosphorique.	Azote.	Acide phosphor.
Assimilation en 0/0.	92	60	93	68
Urine.	100,7	15,3	96,7	14,9
Échange en 0/0.	89,5	115	84,3	100,6
Rapport entre l'azote de l'urée et l'azote des matières extractives.	10,1 : 1	»	15 : 1	»
Rapport entre l'urée et l'acide urique (en poids).	23,7 : 1	»	24,81	»
Rapport entre les phosphates des alcalis et les phosphates alcalino-terreux	»	3,4 : 1	»	4,1 : 1

Les modifications de la métamorphose ne dépendent donc pas des oscillations accidentelles, mais se trouvent en relation manifeste avec les conditions de la vie de l'une ou de l'autre période.

La troisième expérience qui malheureusement n'a pu être continuée que pendant 2 jours, avait pour but d'étudier l'influence du travail intellectuel modéré associé à un travail physique supérieur à celui qui fut exécuté dans les deux expériences précédentes. A cet effet, en consacrant 5 heures (avec des intervalles) aux mathématiques et 2 à 3 heures aux analyses de laboratoire, je passais le reste du temps à me promener ou à marcher dans ma chambre. Dans ces conditions les chiffres relatifs à l'assimilation et à l'échange d'azote et d'acide phosphorique ne *différaient pas des chiffres moyens donnés par d'autres auteurs pour les conditions ordinaires de la vie*. Il s'ensuit, entre autres choses, que dans les deux premières expériences la cause des modifications de la métamorphose n'était pas le travail physique, qui du reste était à peu près le même pendant les deux périodes. Tous ces faits montrent, je crois, très nettement que la cause des modifications de l'échange doit justement être attribuée au travail intellectuel. La caractéristique de cette modification consiste, comme cela résulte de ce qui vient d'être dit plus haut, en une transformation plus intense des substances contenant de l'azote et du phosphore, transformation qui marche parallè-

lement avec une diminution de leur assimilation et un affaiblissement des processus d'oxydation de l'organisme.

En absence d'un repos suffisant, le travail intellectuel intense retentit donc d'une façon très appréciable sur la nutrition générale, en créant des conditions très défavorables à l'organisme, pouvant à la longue avoir pour lui des conséquences très graves. Une durée relativement peu considérable de l'expérience suffit déjà pour faire naître un élément pathologique, le trouble de l'harmonie des fonctions : malgré l'augmentation du besoin de substances contenant de l'azote et du phosphore, l'organisme n'utilise pas convenablement les aliments et use ses propres tissus. Quant au travail intellectuel modéré, il ne paraît pas provoquer de modifications sensibles de la métamorphose.

On peut se demander maintenant s'il faut attribuer aux modifications de la métamorphose phosphorique pendant le travail intellectuel intense, une signification autonome, indépendante, ou ne les considérer que comme l'expression du trouble de la nutrition générale ? Comme on sait, dans l'organisme, la plus grande partie de phosphore est combinée à des substances albuminoïdes et se décompose avec elles aussi à un moment, on admettait même que la proportion de l'acide phosphorique, de même que celle de l'acide sulfurique de l'urine, pouvait servir de critérium pour l'intensité de la décomposition des substances azotées (Bidder et Schmidt, E. Bischoff). Les travaux ultérieurs (Weiske, Engelmann, Kroutezki, Raspopoff) n'ont pourtant pas confirmé cette hypothèse, en montrant que l'échange phosphorique ne marche pas toujours parallèlement avec l'échange azoté.

Si nous nous rapportons à nos expériences personnelles, nous voyons que l'échange phosphorique avait subi des modifications bien plus accusées que l'échange azoté ; aussi est-on en droit de penser que, dans *une certaine partie* du moins, les modifications du premier sont indépendantes de celles du second. Ce fait ressort encore avec plus d'évidence lorsqu'on compare « l'intensité relative » de l'échange phosphorique à celle de la métamorphose azotée aux diverses périodes des deux premières expériences.

L'évaluation de l'intensité relative ou « de l'échange spécifique » de l'acide phosphorique proposée par le Dr Lewine consiste à déterminer le rapport (en p. 100) entre la métamorphose phosphorique et la métamorphose azotée. Ainsi, si l'échange azoté est exprimé par le chiffre 90, et l'échange phosphorique par celui de 72, l'échange spécifique de l'acide phosphorique sera de 80, en vertu de l'équation $x : 100 = 72 : 90$. Pendant la première période de la première expérience (repos relatif) l'échange spécifique de l'acide phosphorique était égal à 120, et à 142 pendant la seconde période (travail intellectuel intense). Dans la seconde expérience où la succession des périodes était renversée, nous trouvons une modification de l'échange spécifique de l'acide phosphorique en rapport avec les nouvelles conditions : il est notamment plus élevé pendant la première période (129) que pendant la seconde (119). Ces chiffres viennent donc à l'appui de l'hypothèse formulée plus haut, à savoir qu'à côté d'un trouble de nutrition générale, il existait dans nos expériences une modification *autonome* ou, pour nous exprimer d'une façon plus précise, un accroissement autonome de la métamorphose phosphorique, témoignant à son tour d'une transformation plus intense des substances contenant du phosphore. Mais nos expériences ne peuvent pourtant indiquer d'une façon plus précise[1] la nature des combinaisons phosphoriques soumises à la destruction plus intense, ni nous dire si c'étaient par exemple les phosphates du cerveau ou bien simplement les phosphates des aliments. Ces questions trouvent leur réponse plutôt dans une autre série d'expériences auxquelles nous allons passer maintenant.

Commençons par l'étude de la métamorphose dans les cas de l'activité cérébrale diminuée. Pour ces expériences les meil-

1. On sait qu'on fondait de grandes espérances sur l'acide glycéro-phosphorique comme indicateur spécial des échanges phosphoriques du cerveau. Plus tard on trouva que cet acide pouvait provenir des aliments comme produit de décomposition de la lécithine (Hasebrock) ou se former dans l'intestin aux dépens des phosphates (Benecke). Enfin Massé et Banal sont arrivés à la conclusion que la proportion d'acide glycéro-phosphorique dans l'urine dépend plutôt de l'énergie des processus d'oxydation de l'organisme avec l'affaiblissement desquels elle augmente dans l'urine, et inversement elle diminue quand ces processus sont intenses.

leurs sujets sont les *idiots*, à la condition qu'il n'existe pas chez eux de processus pathologique incomplètement terminé et que leur santé physique se trouve dans un état satisfaisant. Mes expériences avec étude complète de l'échange phosphorique et azoté conduites de la même façon que dans les expériences précédentes, ont été faites simultanément sur deux sujets : une microcéphale, K..., âgée de 16 ans (circonférence du crâne de 40 centim. avec une taille de 133,5), et une imbécile, W..., de 17 ans [1]. La seconde a été prise plutôt comme terme de comparaison, car par son développement intellectuel et sa vie psychique, elle différait peu de la moyenne, tandis que la première présentait l'exemple d'une idiotie arrivée au dernier degré, avec parole très peu développée, perception très incomplète des sensations les plus simples, etc. En même temps les deux sujets étaient presque du même âge et ont pendant 5 ans vécu dans les mêmes conditions. L'état physique de ces deux sujets était tout à fait satisfaisant.

Comme l'étude complète de la métamorphose n'est possible qu'avec une alimentation simple et que, d'un autre côté, le changement brusque du régime alimentaire ne peut pas se faire sans retentir sur les échanges nutritifs, on a eu la précaution, dans cette expérience, comme dans les précédentes, de simplifier progressivement l'alimentation de ces malades pendant les deux mois qui ont précédé l'expérience proprement dite. Pendant tout le temps qu'a duré l'expérience, du 3 au 9 août 1890, les deux idiotes ne recevaient qu'une quantité bien pesée de viande (sous forme de hachis), de pain et de lait. Le train de leur vie ne fut en rien changé; mais grâce à l'obligeance de feu M. le Directeur de l'hospice, le Dr Nikiforoff, les deux sujets furent soumis à une surveillance très étroite, et des mesures spéciales prises pour recueillir toute leur urine et toutes leurs matières fécales des vingt-quatre heures. Toutes les deux étaient réglées vers la même époque, environ vers le 20, et l'expérience a été faite dans l'intervalle, entre deux époques menstruelles. L'étude complète de l'échange a pu

1. Ces expériences ont été faites à l'hospice de l'Empereur, à Oudielnaïa, près de Saint-Pétersbourg.

être faite pendant cinq jours pour la microcéphale K..., et pendant quatre jours pour l'imbécile W...

Ne pouvant donner ici la description détaillée de nos sujets, je passe directement aux résultats fournis par ces expériences.

Chez la *microcéphale*, l'étude détaillée de l'échange et de l'assimilation a permis de mettre en évidence certaines particularités fort intéressantes. Au point de vue quantitatif, l'échange azoté s'effectuait chez elle normalement et l'assimilation d'azote était très énergique (échange azoté de 73,7 assimilation de 91 p. 100); mais en même temps une trop petite quantité d'azote assimilé était éliminée sous forme d'acide urique bien que, d'une façon générale, la proportion relative des matières azotées, incomplètement oxydées, ne fût pas diminuée (le rapport entre l'azote de l'urée et l'azote des matières extractives était comme 14,2 à 1, proportion presque normale (Baftalovski), tandis que le rapport entre l'acide urique et l'urée était comme 1 à 89,4, au lieu du rapport normal qui est de 1 à 42[1]). Quant à l'échange phosphorique, il ne différait pas en apparence de la normale, ni quantitativement ni qualitativement (échange de 90 p. 100; le rapport entre les phosphates unis aux alcalis, et les phosphates unis aux terreux oscillait entre 1,8 : 1 et 3,4 : 1); mais l'assimilation de l'acide phosphorique était diminuée (56 p. 100 au lieu de 74 p. 100) et de plus, malgré les oscillations journalières *très accusées* dans la quantité d'aliments qui étaient toujours donnés à discrétion, il existait une constance dans l'excrétion

1. La trop petite quantité absolue et relative, comparée à celle de l'urée, d'acide urique trouvée chez notre microcéphale, présentait un certain intérêt, surtout quand on prend en considération l'augmentation de l'acide urique constatée dans les cas de travail intellectuel intense dans les expériences précédentes et dans les observations faites sur soi-même par M. le professeur Mierzejewski (communication orale). Comme chez K..., la diminution de la quantité d'acide urique existait avec un rapport normal entre la somme totale de produits azotés incomplètement oxydés, on est amené à penser que l'excrétion d'acide urique a un rapport spécial avec l'état du système nerveux central. Depuis quelque temps on trouve sur ce sujet des indications dans la littérature. Ainsi Haig signale la rétention d'acide urique dans certaines formes de céphalalgie et avant le début des accès épileptiques. D'autres (Dana) trouvent un rapport entre certaines neurasthénies et l'augmentation de l'excrétion de l'acide urique.

d'acide phosphorique dans l'urine des vingt-quatre heures, ce qui est loin, comme on le sait, d'être propre à l'homme normal. De cette façon, les caractères de la modification de la métamorphose phosphorique chez notre microcéphale consistait en ce que, chez elle, le *besoin* en phosphore était : 1° *peu accusé* et 2° *plus constant* que chez l'individu normal. Quant à la *transformation* de l'acide phosphorique assimilé, elle s'effectuait chez elle d'une façon suffisamment énergique.

Pour ce qui est du second sujet, l'imbécile W..., chez elle, les chiffres relatifs à l'échange azoté, comme ceux de l'échange phosphorique, ont été les mêmes que chez un individu normal.

La différence dans la marche de la nutrition chez ces deux sujets ressort le mieux, quand on compare chez l'une et l'autre les quantités d'éléments assimilées et transformées, en les évaluant par intervalles de vingt-quatre heures et par unité de poids. Cette comparaison montre alors que la quantité d'azote assimilée par 1 kilogramme de poids et par vingt-quatre heures, est presque la même chez les deux (0,36 chez K..., et 0,41 chez W...); même chose pour l'élimination de l'azote par l'urine (0,28 chez K..., et 0,32 chez W...). Pour l'acide phosphorique, la différence est déjà plus accusée. K... assimilait et transformait l'acide phosphorique bien moins que W... Ainsi, par 1 kilogramme de poids, K... assimilait 0,044 d'acide phosphorique, et en éliminait avec l'urine seulement 0,40, tandis que W... assimilait 0,075 et éliminait avec l'urine 0,067 d'acide phosphorique. Chez la microcéphale, la métamorphose phosphorique s'effectuait donc d'une façon tout à fait particulière.

Il me reste à signaler encore une particularité qu'a présentée la métamorphose chez les deux sujets, à savoir : « l'intensité relative » de l'échange phosphorique (v. plus haut) qui était abaissée chez K... comme chez W... D'après Lewine (*l. c.*) dans les conditions normales, la valeur moyenne de cette donnée est de 100 p. 100. Dans mes expériences sur moi-même, à l'état de repos relatif, j'ai trouvé des chiffres oscillant autour de 120, tandis que cette intensité relative était de 87 p. 100 chez K..., et de 86 p. 100 chez W...

D'une façon générale, les résultats qui viennent d'être notés confirment pleinement le rapport entre l'échange phosphorique et l'activité cérébrale; dans les cas de travail intellectuel intense, on trouve un accroissement du besoin de l'organisme en phosphore; par contre, dans le cas de processus psychique peu intense, comme chez la microcéphale K..., le besoin de l'organisme en phosphore se trouve abaissé.

Il est vrai que dans les deux cas il existe une diminution dans l'assimilation d'acide phosphorique; mais ce phénomène a évidemment une signification différente dans le travail intellectuel intense et dans l'idiotie. En effet, dans le premier cas, il est dû à un trouble général (assimilation azotée diminuée) des fonctions de l'organisme qui ne retire pas des aliments assez d'acide phosphorique et use ses propres tissus; tandis que dans le second cas, chez K..., comme nous l'avons vu, l'azote est très bien assimilé, mais l'acide phosphorique est absorbé par l'organisme et est transformé par lui en quantité plus petite qu'à l'état normal, comme le montre le calcul par 1 kilogramme de poids fait pour K... et W...

Ce qui parle encore en faveur des rapports entre l'échange phosphorique de l'activité cérébrale, ce sont les oscillations journalières minimes dans l'élimination d'acide phosphorique chez la microcéphale K..., malgré les grandes différences dans la quantité d'aliments. On est ainsi amené à penser que l'organisme de K..., accommodé dès sa naissance à l'absence de travail intellectuel, a pour ainsi dire établi un quantum faible et constant d'acide phosphorique, et que cette constance est justement due à l'absence d'un facteur très variable, — l'intensité des processus chimiques du cerveau — facteur qui chez l'homme normal est soumis à des oscillations très larges et provoque des oscillations correspondantes dans la transformation de phosphore. On peut donc penser que les modifications de l'activité cérébrale provoquent non seulement un trouble *général* de la métamorphose phosphorique, mais encore un trouble local, cérébral, car l'absence dans l'urine de notre microcéphale d'une certaine quantité d'acide phosphorique soumise à des oscillations journalières est difficile à mettre sur le compte d'un tissu autre que le tissu cérébral.

Les modifications de la métamorphose phosphorique du cerveau ressortent encore avec plus d'évidence dans la troisième catégorie de nos expériences, se rapportant à l'analyse comparée de la richesse en acide phosphorique du sang veineux et artériel du cerveau du chien pendant le sommeil morphinique. Il va de soi que l'analyse chimique seule du sang a une importance très limitée et que pour l'étude de la métamorphose il est nécessaire d'avoir en même temps des données exactes sur la *quantité* du sang qui arrive au cerveau et sur celle qui en sort. Quant à la littérature relative aux modifications de la circulation cérébrale sous l'influence du sommeil morphinique, elle est pleine de contradictions tenant principalement à l'état imparfait des méthodes employées par les auteurs; ainsi pour les uns il existerait dans ces conditions une anémie cérébrale, pour d'autres une hyperémie; quelques-uns admettent une anémie au début et une hyperémie plus tard, tandis que pour d'autres auteurs c'est l'hyperémie qui précéderait l'anémie; enfin, certains auteurs n'ont pu trouver aucune modification de la circulation cérébrale sous l'influence du sommeil morphinique. Ces faits m'ont conduit à étudier expérimentalement à mon retour l'afflux et le reflux du sang du cerveau pendant la narcose morphinique[1]. Pour cette étude, j'ai adopté la méthode qui consiste à déterminer parallèlement la vitesse du sang et la pression latérale.

La vitesse du sang, ou, pour dire d'une façon plus précise, la quantité de sang qui passe dans une unité de temps, était déterminée au moyen d'un procédé photographique, à l'aide du photohémotachomètre, appareil imaginé au laboratoire du professeur Tarchanoff par le professeur Zyboulski, et qui, comme précision, est supérieur à tous les autres[2]. La pres-

1. Ces expériences ont été faites au laboratoire de M. le professeur Tarchanoff.

2. Cet appareil se compose de trois parties principales : d'une canule spéciale (A fig. 1), d'un manomètre différentiel à air B, et d'une chambre obscure (photographique). La canule étant introduite dans le vaisseau, coupé dans le bout central par son extrémité x, et dans le bout périphérique par son extrémité y, le sang qui passe dans la canule suit la direction indiquée sur le dessin par des flèches. La canule possède deux prolongements a et b, qui tous les deux communiquent avec le manomètre B à l'aide des deux tubes c et d. Le manomètre se compose de deux tubes en verre (e et f), qui en haut communi-

sion était déterminée par le proeédé ordinaire, dans les bouts central et périphérique de la carotide primitive, après la ligature préalable de la carotide externe. La vitesse était examinée sous l'influence de la morphine seule ou après la curarisation ou la section des pneumogastriques, etc. Ne pouvant entrer ici dans les détails de ces expériences (au nombre de 24), je me contenterai de rapporter brièvement les résultats. Comme le montrent les fig. 2 et 3, au premier moment de l'action de la morphine, on constate, dans l'artère comme dans la veine, un accroissement du courant du sang ; plus tard, après l'établissement de la narcose, la quantité du sang qui afflue au cerveau et celle qui en sort diminuent d'une façon très accusée, mais bien plus accusée pour le sang veineux que pour le sang artériel. On observe aussi des modifications analogues de la circulation dans les vaisseaux fémoraux ; mais dans cette région elles sont moins prononcées (fig. 4). Les conditions de la pression latérale, de même que la curarisation des animaux et la section des pneumogastriques, permettent d'expliquer le phénomène en question de la façon suivante : L'accroissement

quent entre eux et avec l'air extérieur (tube *g* pourvu d'un robinet *h*). Pendant l'expérience, le robinet *h* doit être fermé, tandis que la canule, les tubes de communication et le manomètre lui-même doivent être remplis jusqu'à une certaine hauteur par une solution de sel de cuisine à 1 p. 100. Connaissant maintenant cette disposition, figurons-nous que le sang passe à travers la canule dans la direction indiquée par les flèches. L'expérience montre qu'à ce moment la pression est plus élevée dans le prolongement *a* de la canule que dans le prolongement *b*. Aussi nous voyons le liquide monter plus haut dans le coude *e* (jusqu'à la division *i*) du manomètre que dans le coude *f* (où le liquide ne monte que jusqu'à la division *k*). Avec la même canule et le même liquide, la *différence* entre les niveaux *i* et *k* est *en rapport direct avec la quantité de liquide* (*de sang*) *qui passe en une unité de temps à travers la canule*. Cette différence est facile à déterminer par la photographie du niveau du liquide dans les deux coudes du manomètre. Les photogrammes rapportés plus loin présentent justement les oscillations des niveaux. La ligne supérieure dentelée correspond au niveau *i*, la ligne inférieure au niveau *k*, et la distance entre les deux à la quantité du sang qui passe à travers le vaisseau dans une unité de temps. Cette quantité peut être évaluée en chiffres à l'aide d'une table faite par M. le professeur Zabanlosky pour des canules de diamètre différent.

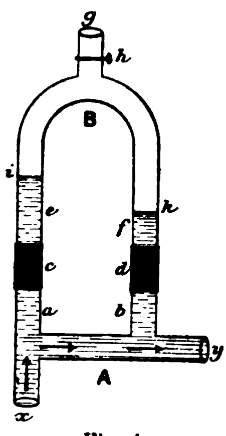


Fig. 1.

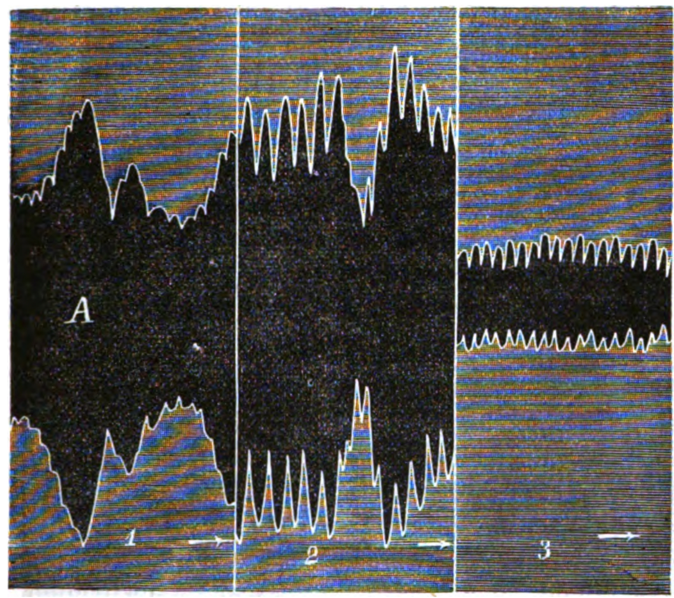


Fig. 2.

Vitesse du sang dans la carotide primitive du chien, la carotide externe liée préalablement. — 1. Avant l'injection de morphine. — 2. Immédiatement après l'injection de 0,012 de morphine par kilog. de poids dans la veine fémorale. — 3. Au bout de 30 minutes pendant le sommeil morphinique.

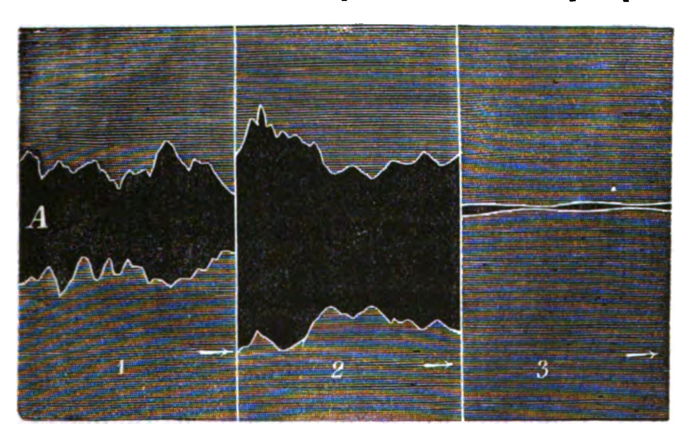


Fig. 3.

Vitesse du sang dans la veine jugulaire externe du chien, la branche superficielle de cette veine étant liée préalablement. — 1. Avant l'injection de morphine. — 2. Immédiatement après l'injection de 0,012 de morphine par kilog. de poids dans la veine fémorale. — 3. Au bout de 30 minutes pendant le sommeil.

primitif de la vitesse dépend de l'affaiblissement de l'appareil d'arrêt du cœur; la diminution ultérieure est provoquée d'un côté par le rétrécissement des vaisseaux du cerveau, et de l'autre par l'affaiblissement de l'action du cœur; enfin, si la vitesse du sang veineux diminue d'une façon plus marquée que celle du sang artériel, cela tient au *rétrécissement des artérioles du cerveau.*

Ce fait étant établi, passons maintenant à l'analyse chimique du sang artériel et veineux du cerveau. Les échantillons de sang étaient pris dans les mêmes vaisseaux, et l'animal avait

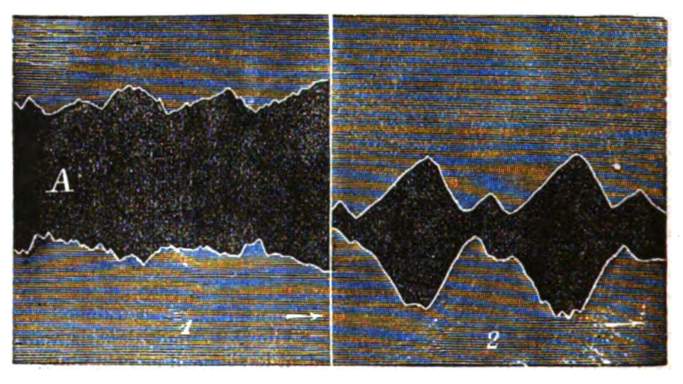


Fig. 4.

Vitesse du sang dans la veine fémorale du chien. — 1. Avant l'injection. — 2. 30 minutes après l'injection de 0,012 de morphine, pendant le sommeil.

reçu la même dose de morphine (par unité de poids) que dans les expériences précédentes relatives aux modifications de la circulation. Pour recevoir les échantillons je me servais d'une canule en T qu'on plaçait dans le vaisseau et qui le remplaçait ainsi sur une certaine étendue : grâce à cela on pouvait prendre dans le prolongement latéral de la canule la quantité nécessaire de *sang en circulation.* Le sang était pris simultanément dans la veine et l'artère, deux fois pendant chaque expérience : une fois avant l'injection de morphine et une fois pendant le sommeil (au bout de 30 à 40 minutes). Ces expériences au nombre de 5 ont toutes donné les mêmes résultats. A l'état normal le sang veineux était toujours moins riche en acide phosphorique que le sang artériel, avec une

différence de 0,086 p. 100 en moyenne. Pendant le sommeil morphinique, la proportion relative du sang veineux en acide phosphorique diminuait encore (la différence entre le sang veineux et le sang artériel était alors de 0,110 p. 100 en moyenne). Cette diminution est pourtant tellement insignifiante qu'en se basant là-dessus il serait impossible de faire même quelques suppositions sur la métamorphose phosphorique du cerveau pendant la narcose. Il n'est pas de même si on prend en considération l'état de la circulation cérébrale pendant le sommeil morphinique. En effet, nous avons vu plus haut que par le fait du rétrécissement des artérioles du cerveau, la vitesse de son sang veineux est pendant le sommeil morphinique plus ralentie que celle de son sang artériel. Par conséquent, si l'on admet que la métamorphose phosphorique qui s'effectue dans le cerveau est aussi énergique pendant le sommeil qu'à l'état de veille, la proportion d'acide phosphorique dans le sang veineux eût dû *augmenter* d'une façon notable, puisque dans ces conditions un volume *bien moins grand* de sang veineux devrait renfermer une quantité d'acide phosphorique égale à celle qui aurait passé avec le sang dans la même unité de temps avant l'injection de la morphine. Or nous avons vu que la proportion d'acide phosphorique dans le sang de la veine jugulaire, loin d'augmenter pendant le sommeil morphinique, tend même à diminuer. Il s'ensuit donc que l'échange phosphorique qui s'effectue dans l'intimité du tissu cérébral pendant la période de dépression fonctionnelle du cerveau subit certaines modifications. Ces modifications se manifestent par une diminution de la quantité absolue d'acide phosphorique qui avec le sang veineux sort du cerveau dans une unité de temps, et consistent soit en une rétention plus énergique de phosphore par le tissu cérébral, soit en une élimination affaiblie de combinaisons phosphoriques transformées. Nos expériences ne nous disent pas lequel des deux a lieu, bien qu'*a priori* on admettrait plutôt la première hypothèse.

On peut se demander maintenant si les résultats fournis par l'analyse du sang s'expliquent par l'action de la morphine sur le cerveau, et non pas par d'autres conditions, telles

que 1° la perte de sang (dans chaque expérience je prenais préalablement des échantillons de sang normal, dont le poids allait quelquefois jusqu'à 1/140° du poids total du corps), et 2° les modifications dans la distribution des globules rouges et du plasma sanguin.

Les expériences de contrôle faites dans cette direction ne m'ont donné que des résultats négatifs. Ainsi, l'expérience ayant été conduite d'une façon identique aux précédentes, et l'animal saigné de façon à perdre la même quantité de sang (par rapport à son poids), je n'ai pu au bout de 30 à 40 minutes constater, quand l'injection de morphine n'était pas faite, ni des modifications dans la vitesse du sang ni des modifications dans la composition du sang artériel et veineux du cerveau. D'un autre côté, en faisant d'après le procédé de Malassez la numération des globules rouges du sang pris dans l'artère carotide et dans la veine jugulaire, avant l'injection de morphine et après 30 à 40 minutes, j'ai trouvé que dans les deux cas le sang veineux contenait bien plus de globules rouges que le sang artériel. On voit donc que la distribution du plasma et des globules rouges, qui par elle-même peut déjà influer sur les résultats de l'analyse du sang, surtout quand il s'agit de déterminer la proportion d'acide phosphorique, n'est pas modifiée par certaines doses de morphine ($0^{gr},012$ par kil. de poids).

Les résultats fournis par les trois séries d'expériences aboutissent ainsi à la conclusion que la transformation du phosphore dans l'organisme dépend dans une certaine mesure de l'activité cérébrale dont les oscillations retentissent aussi bien sur l'échange phosphorique du cerveau en particulier que sur l'échange phosphorique général. Les modifications de ce dernier montrent nettement l'existence d'un accroissement du besoin de l'organisme en phosphore dans les cas de travail intellectuel intense, et, inversement, d'un affaiblissement de ce besoin, dans les cas de diminution de l'activité cérébrale. En nous basant sur les faits rapportés plus haut, nous avons le droit de supposer que chez l'homme le tissu nerveux lui-même intervient aussi dans les modifications de l'échange phosphorique général. Dans les cas de

surmenage intellectuel, l'échange azoté se modifie à son tour d'une façon très accusée en créant des conditions très défavorables à la nutrition générale de l'organisme. L'action nocive du surmenage intellectuel paraît, en plus, dépendre plutôt de sa durée et de l'insuffisance du repos que de l'intensité du travail intellectuel lui-même. Enfin nos expériences montrent très nettement qu'il est difficile d'éviter les conséquences fâcheuses du surmenage intellectuel par l'apport augmenté de matériaux nutritifs en général et de phosphore en particulier, pour cette raison que dans ces conditions l'*assimilation* des aliments est considérablement diminuée.

En terminant, je saisis avec plaisir l'occasion de remercier de tout mon cœur M. le professeur Mierzejewski pour ses conseils et son aide prodigués sans réserve pendant tout le temps qu'a duré mon travail.

LISTE DES AUTEURS CITÉS DANS CE TRAVAIL

ADDISON. *Brit. med. chir. Review*, april 1865, p. 425.

BAFTALOWSKI. *De l'influence de la nourriture sur la métamorphose de l'azote chez l'homme.* (*Thèse inaug. St. Pétersb.*, 1887).

BANAL. *V. Massé.*

BEAUNIS. *Rev. méd. de l'Est*, 1882, p. 612, 641, 673, 721, 747.

BENECKE. *Grundr. d. Pathologie des Stoffwechtsels.*

BIBRA. *Vergleichende Untersuchungen über das Gehirn des Menschen und der Wirbelthieren.* Mannheim, 1854.

BIDDER et SCHMIDT. *Die Verdauungssäfte und der Stoffwechsel*, 1852.

E. BISCHOF. *Zeitsch. f. Biologie*, 1867, Bd III, p. 321.

BYASSON. *Essai sur la relation qui existe à l'état physiologique entre l'activité cérébrale et la composition de l'urine.* (*Thèse de Paris*, 1258.)

CAZENEUVE, cité par Lépine : *Rev. mens.*, 1880, t. IV, p. 167.

DANA. *The med. Record*, 1886. *Centralb. fur Nervenheilk.*, 1886, p. 699.

DEECKE. *Amer. Journ. of insanity*, 1879, p. 50.

ENGELMANN. *Arch. für Anat. and Physiol.*, 1871, p. 28.

ERLENMEYER. *Mikroscopisch-Chemisch. Untersuchungen des Blutes, Stuhls und Harns Scwachsinniger Kinder*, Tübingen, 1850-52.

FALCK, cité par Beaunis : *Rev. méd. de l'Est*, 1882.

GAMGEE et PATON. *Journ. of Anat. and Physiol.*, 1881, t. V, p. 297.

HAIG. 1) *The Formation and Excretion of uric acid considered with reference to gout and allied diseases.* London, 1888.

2) *Neurologisches Centralbl.*, 1888, n° 7.

HAMMOND. *Amer. Journ. of med. Sc.*, 1856, p. 330.
HASEBROCK. *Zeitsch. für phys. Chem.*, 1888, XII, p. 148.
HAXTHAUSEN. *Schmidt's Fahrbüch.*, 1863.
HENSING cité par Robin et Verdeil : *Chimie anatomique et physiologique.* Paris, 1853, t. III, p. 445.
JOHN. *Chemische Untersuchungen.* Berlin, 1813, t. IV, p. 228.
KAUPP. *Arch. f. phys. Heilk.*, 1856, p. 125, 554.
KROUTEZKI. *De l'influence de la nourriture grasse et maigre sur l'échange de l'azotc, du phosphore et du soufre.* (*Thèse inaug. St. Pétersb.*)
H. LAEHR. *Zeitsch. für Psych.*, 1889, Bd 46, p. 286.
LÉPINE. *Rev. mens.*, 1880, t. IV, p. 167.
LEWINE. *Wratch.*, 1888.
MAIRET. *Recherches sur l'élimination de l'ac. phosphorique chez l'homme sain, l'aliéné, l'épileptique et l'hystérique.* Paris, 1884.
MASSÉ et BANAL. *Rev. de médec.*, 1889, p. 583.
MENDEL. *Arch. of Psych.*, 1872, Bd III, p. 636.
MOSLER. *Beiträge zur Kenntniss der Urinabsonderung.* Giessen, 1853.
RASPOPOFF. *Wratch*, 1885, p. 746.
SAMOCHWALOFF. *De l'ac. phosphor. de la nourriture et des excrétions.* (*Thèse inaug. St. Pétersb.*, 1872.)
SELINE. *De l'urine des aliénés.* (*Thèse inaug. St. Pétersb.*, 1860.)
SICK. *Arch. f. phys. Heilk.*, 1857, p. 482.
SPECK. *Arch. f. exper. Pathol.*, 1882, Bd 15, p. 81.
TARCHANOFF. *Les Centres psychomoteurs et leur développement chez l'homme et les animaux.* St. Pétersb., 1860 (en russe).
THOMPSON. *Free phosphorus in medicine.* London, 1874.
THUDICHUM. *Chimie physiologique du cerveau.* Trad. russe, 1885.
VAUQUELIN. *Ann. de Chim.*, 1812, t. 81, p. 37.
VOGEL, NEUBAUER et VOGEL : *Traité de l'anal. quantit. et qualit. de l'urine.* Trad. russe, 1875.
VOIT. *Physiol. d. Stoffwechsels.*
WEISKE. *Zeitsch. f. Biol.*, 1871, Bd 7, p. 179, 334.
WOOD. *Bull. de la Soc. chim. de Paris*, 1870, t. XIV, p. 88.
ZIBOULSKI. *Recherches sur la vitesse du sang au moyen de photohémotachomètre* (*Thèse inaug. St. Pétersb.*, 1885.)
ZÜLZER. 1) *Virchow's Arch.*, 1886, Bd 66, p. 223, 282.
2) *Berlin. Klin. Wochenschr.*, 1877.

III

RECHERCHES

SUR LE

PROCESSUS DE PEPTONISATION DANS L'ESTOMAC

Pas MM. **Albert MATHIEU** et **L.-A. HALLOPEAU**

L'évolution du processus de peptonisation dans l'estomac est encore fort incomplètement connu. On se trouve, en effet, en présence de difficultés multiples : les méthodes de dosage de la peptone employées jusqu'ici sont fort imparfaites et d'une exactitude très relative; les produits de la digestion sont incessamment éliminés de l'estomac, soit par absorption, soit par évacuation pylorique. Dans ces conditions, il est difficile de déterminer la *qualité* et la *quantité* du travail exécuté par l'estomac, et cependant cette détermination serait de la plus haute importance, tant en physiologie normale qu'en physiologie pathologique.

Le procédé de dosage du chlore indiqué par M. Winter[1] a constitué un progrès considérable. Il a permis non seulement de doser l'HCl libre, mais aussi de retrouver cet HCl à l'état de combinaison avec les substances organiques azotées : de cette façon, on mesure la totalité de l'HCl, quelle que soit du reste son origine, et l'on prend par là connaissance d'un des éléments les plus caractéristiques de la sécrétion gastrique. On a ainsi une donnée matérielle sur le fonctionnement sécrétoire de la muqueuse, donnée des plus importantes pour le diagnostie et l'intervention thérapeutique. La mise en

1. HAYEM et WINTER, *Du chimisme stomacal*, 1891.

œuvre de cette méthode a réellement marqué un très grand progrès dans l'étude chimique de la dyspepsie stomacale.

Malheureusement, les renseignements fournis par le procédé Winter sur le travail exécuté par l'estomac sont tout à fait indirects.

Si l'on était même en possession de procédés directs parfaits, il faudrait, pour mesurer la *quantité absolue* du travail digestif exécuté par l'estomac, recueillir les substances alimentaires au fur et à mesure de leur évacuation par le pylore : c'est un genre de recherches qui présente au point de vue expérimental les difficultés les plus grandes. En attendant, on peut *mesurer directement* chez les chiens pourvus de fistules stomacales, ou *mesurer indirectement* chez l'homme, la quantité du contenu gastrique aux diverses périodes de la digestion. La courbe ainsi obtenue peut, par son interprétation, fournir des données intéressantes sur la *quantité* du travail exécuté et sur la quantité d'HCl en évolution.

Il serait très important de pouvoir comparer les substances azotées sous leurs diverses formes (syntonine, propeptone et peptone) et le chlore en combinaison organique estimé par la méthode Winter, en déterminant non seulement la *proportion* de substances albuminoïdes et d'HCl combiné aux diverses phrases de la digestion, mais aussi leur *quantité absolue*. On aurait ainsi une idée précise de l'évolution de la chloropeptonisation, de la quantité de travail chimique dû à la sécrétion gastrique, et aussi une idée plus nette de la *nature* et de la *signification* du chlore en combinaison azotée.

Ces recherches nous avons l'intention de les faire, et le présent travail a pour but d'exposer le résultat de nos premières expériences dans ce sens.

L'un de nous a fait connaître un procédé nouveau de dosage quantitatif de la peptone; malheureusement ses recherches n'ont porté encore que sur la peptone de la fibrine, et pour éviter toute objection, nous avons dû nous borner à expérimenter chez le chien avec la fibrine du bœuf. On est là dans des conditions spéciales, assez différentes des conditions de l'alimentation normale; malgré cela, et précisément parce que nous avons, dans cette première série de recherches, ra-

mené le problème à résoudre à sa plus simple expression, nous avons pu obtenir des données d'un réel intérêt. Plus tard, nous expérimenterons avec des aliments plus complexes, avec des albumines différentes; mais cela demande des recherches préliminaires que le temps ne nous a pas permis de faire encore.

Nos expériences ont été faites sur un chien bull-dog[1] muni d'une fistule gastrique, vigoureux, bien portant, que M. Gley a eu l'extrême obligeance de mettre à notre dispositions. Ce chien avait un chimisme gastrique normal, et même légèrement supérieur à la normale, si l'on prend pour terme de comparaison les chiffres obtenus par MM. Hayem et Winter chez le chien, avec un repas d'épreuve identique. (Tableaux I et II, Digestion III.)

Nos analyses ont été faites de la façon suivante :

L'acidité totale, le chlore total, le chlore des chlorures fixes, l'acide chlorhydrique libre et l'acide chlorhydrique combiné ont été déterminés sur 20 cc. de suc gastrique, d'après la méthode employée par MM. Hayem et Winter[2].

La peptone a été dosée sur 10 cc. de suc gastrique après séparation des autres albuminoïdes par le procédé d'Hofmeister[3]. Pour effectuer cette séparation, on ajoute à la liqueur de l'acétate de sodium et du chlorure ferrique; on la neutralise presque complètement par le carbonate de soude, on porte à l'ébullition et on laisse refroidir. Le liquide filtré est additionné de son volume environ de solution de nitrate mercurique à 10 p. 100, ne renfermant pas d'acide nitrique libre. Le précipité de peptonate de mercure qui se forme est recueilli, après quelques heures de repos, sur un filtre taré; on lave à l'eau froide jusqu'à ce que les eaux de lavage ne précipitent plus par l'hydrogène sulfuré. Le filtre est séché à 106°-108°. Son augmentation de poids représente le poids du peptonate de mercure; en multipliant ce poids par le coefficient

1. Ce chien, au début des expériences pesait 14^{kil},400, et, à la fin, 13^{kil},8. Il avait donc perdu 600 grammes de son poids, quantité insignifiante dans ces conditions.

2. Hayem et Winter, *Du chimisme stomacal*, 1891.

3. L.-A. Hallopeau, *Sur l'analyse quantitative du suc gastrique.* (*Journ. de Pharm. et Chim.* [5] T. XXVII, 126, 1893.)

0,666, on obtient celui de la peptone renfermée dans 10 cc. de suc gastrique [1].

D'autre part, la syntonine a été déterminée sur 20 cc. de gastrique (ou seulement 10 cc. dans les cas où le suc gastrique était peu abondant). Par neutralisation exacte au moyen du carbonate de soude, on précipite la syntonine ; on la recueille sur un filtre taré, qui est ensuite lavé à l'eau froide, et séché à 105° ; l'augmentation de poids du filtre représente le poids de la syntonine.

La liqueur filtrée, additionnée d'une goutte d'acide acétique faible, est chauffée au bain-marie pendant une demi-heure. Les flocons d'albumine qui se précipitent sont recueillis sur un filtre taré et pesés, suivant la méthode ordinaire.

Dans le liquide filtré, on peut précipiter enfin l'hémialbumose au moyen du chlorure de sodium en poudre.

Il suffit en quelque sorte de lire les courbes construites d'après nos tableaux et de les traduire en langage ordinaire pour exposer les résultats auxquels nous sommes parvenus. Les deux premiers tracés se rapportent *à la proportion* des quantités obtenues, pour 100 centim. cubes de liquide stomacal, en milligrammes ; les deux derniers tracés, à la *totalité* du suc gastrique extrait de l'estomac.

On voit immédiatement que les chiffres relatifs à la peptone sont beaucoup plus élevés que les chiffres relatifs au chlore en combinaison organique. Au bout de trente minutes, moment où est atteint le maximum des quantités, on trouve dans la première série d'expériences 0gr,131 de chlore combiné pour 1gr,104 de peptone, et dans la seconde série, 0gr,106 de chlore combiné pour 1gr,847 de peptone et 0gr,93 de propeptone ou hémialbumose. (Tableau II.)

Il est à remarquer que pour une quantité plus faible d'HCl combiné, il y a dans le second cas une quantité presque deux fois plus considérable de substances albuminoïdes dissoutes ; il faut en conclure que le chlore combiné n'est pas proportionnel à la quantité d'albuminoïdes seulement attaqués ou

1. L.-A. Hallopeau, *Dosage de peptone par précipitation à l'état de peptonate de mercure.* (*Comptes rendus*, t. CXV, p. 356, 1892.)

déjà transformés. Le chlore en combinaison organique ne peut donc pas servir à mesurer le travail exécuté par l'estomac; cela d'autant plus qu'il se combine tout aussi bien avec la peptone qu'avec la syntonine ou la propeptone, ainsi que nos chiffres en fournissent une nouvelle preuve. En effet, dans la première série de digestions, il n'y a au bout de 30 minutes que $0^{gr},058$ de syntonine, $0^{gr},07$ d'albumine dissoute pour $1^{gr},104$ de peptone. C'est donc surtout avec la peptone que l'HCl se trouvait en combinaison. Nous avons du reste, avec des digestions artificielles, obtenu des résultats plus nets encore. Dans ces digestions de fibrine, pour lesquelles nous nous servions d'une pepsine exempte de peptone mise à notre disposition par M. Chassevant, nous avons trouvé une quantité notable de chlore en combinaison azotée, alors qu'il n'y avait pas, dans le produit de la digestion, d'autre substance azotée que de la peptone[1].

Cependant les chiffres les plus élevés de la peptone coïncident avec les chiffres les plus élevés fournis par le dosage du chlore total, du chlore combiné et de l'acidité totale.

Remarquons en passant que les courbes que nous avons obtenues en rapportant les chiffres à 100 cc. de liquide gastrique sont exactement semblables à celles qu'ont données MM. Hayem et Winter pour les éléments chlorés et l'acidité totale.

Nos tracés sont très différents suivant qu'ils se rapportent au tant pour cent ou à la totalité du suc gastrique; suivant qu'ils se rapportent aux quantités *relatives* ou aux quantités *absolues:* la chose était facile à prévoir. La conséquence est forcée c'est que les chiffres fournis par l'analyse doivent, pour avoir une signification bien nette, se rapporter à la totalité du contenu de l'estomac. L'un de nous[2] a indiqué un procédé indirect de mensuration de la quantité de liquide contenue dans l'estomac qui rend cette évaluation totale aisée à réaliser chez l'homme, le plus souvent tout au moins.

1. Dans ces digestions artificielles, l'analyse faite par le procédé Winter nous a permis de retrouver dans le produit de la digestion tout l'HCl que nous y avions mis, ce qui démontre l'exactitude de ce procédé.
2. A. Mathieu et Rémond (de Metz). *Société de biologie*, 8 novembre 1890.

En tout cas, dans les recherches faites dans un but d'interprétation théorique générale, les chiffres obtenus n'ont pas de valeur s'ils ne se rapportent pas à la *totalité* du contenu de l'estomac. Sans cela, un degré plus ou moins grand de dilution du suc gastrique suffit pour fausser les données du pourcentage. Le clinicien, en cas de force majeure, a seul le droit, faute de mieux, de se contenter de cette donnée relative.

En vidant, comme nous l'avons fait, l'estomac pendant la digestion au bout d'une période de temps plus ou moins longue, on n'obtient que la quantité de matière encore contenue dans l'estomac; on ne peut connaître la quantité de cette même matière qui a disparu soit par absorption soit par évacuation pylorique: pouvons-nous cependant avoir quelque idée sur la quantité de travail total exécuté dans le réservoir stomacal?

Dans les conditions où nous nous sommes placés, avec des repas de 250 grammes d'eau et de 30 grammes de fibrine humide correspondant à 9 ou 10 grammes de fibrine sèche, on voit que l'estomac s'était complètement vidé, pour la première série d'expériences entre 90 et 120 minutes; dans la seconde, on ne trouvait plus que 20 cc. de liquide au bout d'une heure. On voit que l'estomac se débarrasse rapidement, bien que plus ou moins vite, de l'eau ingérée. Il est probable qu'ensuite les liquides provenant de la sécrétion et de la dissolution des aliments sont éliminés assez régulièrement au fur et à mesure de leur production. C'est la seule façon possible d'interpréter les tracés obtenus avec les chiffres rapportés à la totalité.

Cette interprétation est du reste d'accord avec les données fournies par l'expérimentation dans quelques cas. C'est ainsi que A. Hirsch [1] a vu, chez des chiens auxquels il avait pratiqué une fistule duodénale, l'estomac se vider absolument comme semble s'être vidé l'estomac du nôtre. Tout d'abord un flot abondant de liquide : c'est l'eau ingérée que l'estomac transmet rapidement au duodénum, puis, régulièrement, à

1. *Centralbl. f. klin. Medic.*, n° 47, 1892.

intervalles puis au moins rapprochés, des gorgées de liquide sont éliminées par le pylore; cela dure ainsi jusqu'à ce que l'estomac se soit complètement vidé.

Si les choses se sont ainsi passées chez l'animal que nous avons mis en expérience, il faut bien admettre que l'estomac a dû peptoniser, transformer complètement la quantité, faible il est vrai, de fibrine que nous lui avions confiée. Quelle proportion de la besogne de peptonisation ferait l'estomac avec des quantités plus élevées de fibrine et avec des albumines différentes, c'est ce que nous nous proposons de rechercher ultérieurement.

De ces recherches préliminaires nous croyons pouvoir tirer dès maintenant les conclusions suivantes :

1° Dans les conditions où nous nous sommes placés, la richesse maxima du suc gastrique en peptone coïncide avec sa richesse maxima en chlore en combinaison azotée et en chlore total.

2° Ce chlore combiné est en combinaison aussi bien avec la peptone qu'avec les autres substances albuminoïdes, momentanément tout au moins, lorsque les chiffres sont à leur maximum [1].

3° Le chlore combiné n'est pas en proportion constante avec la quantité des substances albuminoïdes dissoutes que contient l'estomac au moment du maximum de la digestion.

4° Le chlore combiné ne peut donc servir à déterminer la quantité de travail de chloropeptonisation exécuté par l'estomac. Les renseignements fournis par le procédé Winter se rapportent beaucoup plutôt à la qualité de la sécrétion fournie par la muqueuse stomacale qu'à la qualité et à la quantité de travail exécuté par l'estomac. Il n'en reste pas moins un très précieux procédé d'analyse chimique.

5° Les chiffres obtenus par l'analyse du contenu de l'estomac en voie de digestion n'ont de signification nette que si on les rapporte à la totalité du liquide contenu dans l'estomac.

1. Nos courbes semblent indiquer qu'il se fait ultérieurement une dissociation du chlore et de la peptone dont nous sommes amenés, avec bien d'autres, à admettre la combinaison momentanée.

6° L'estomac d'un chien adulte peptonise presque complètement 30 grammes de fibrine humide, correspondant à 9 à 10 grammes de fibrine sèche (du bœuf) en une heure et demie environ.

7° L'évacuation des substances albuminoïdes digérées paraît s'être faite chez le chien étudié par nous d'une façon continue au fur et à mesure de leur digestion.

Tableau I.

COMPOSITION DU SUC GASTRIQUE RAPPORTÉE A 100 CC. DU LIQUIDE RENFERMÉ DANS L'ESTOMAC

NUMÉROS DES SÉRIES.	NATURE DES REPAS.	DURÉE de la digestion en minutes.	QUANTITÉ DE SUC gastrique contenu dans l'estomac.	CHLORE TOTAL T exprimé en acide chlorhydrique.	CHLORE DES CHLORURES fixes F exprimé en acide chlorhydrique.	ACIDE CHLORHYDRIQUE libre H	ACIDE CHLORHYDRIQUE combiné C	ACIDITÉ TOTALE A exprimée en acide chlorhydrique.	ALBUMINE DISSOUTE.	SYNTONINE.	HÉMIALBUMOSE.	PEPTONE.
			cent. cub.	grammes.	grammes.	grammes.	grammes.	grammes.	gr.	gr.		
I	Eau distillée. . 250 cc. Fibrine humide. 30 gr. (Ces 30 grammes de fibrine humide correspondaient à 10gr,69 de fibrine sèche.)	10	110	0,109	0,044	0,000	0,065	0,011	0,050	0,000	traces.	traces.
		30	70	0,285	0,097	0,000	0,188	0,146	0,100	0,083	traces.	1gr,578
		60	50	0,255	0,117	0,029	0,109	0,102	0,114	0,057	traces.	1 ,325
		90	44,5	0,248	0,182	0,015	0,051	0,087	0,200	0,000	traces.	1 ,485
		120	Estomac vide.									
II	Eau distillée. . 250 cc. Fibrine humide. 30 gr. (Ces 30 grammes de fibrine humide correspondaient à 9gr,48 de fibrine sèche.)	15	76	0,160	0,087	0,007	0,068	0,087	0,282	0,129	0gr,200	1 ,530
		30	133	0,219	0,131	0,008	0,080	0,149	0,075	0,055	0 ,705	1 ,389
		45	26	0,248	0,131	traces.	0,117	0,102	»	»	»	2 ,414
		60	20	0,219	0,166	0,000	0,059	0,058	»	»	»	2 ,320
III	Viande de bœuf. 250 gr. Eau distillée. . . 600 gr	70	25	0,357	0,146	0,000	0,211	0,350	»	»	»	»

Tableau II.

COMPOSITION DU SUC GASTRIQUE RAPPORTÉE A LA TOTALITÉ DU LIQUIDE RENFERMÉ DANS L'ESTOMAC

NUMÉROS DES SÉRIES.	NATURE DES REPAS.	DURÉE de la digestion en minutes.	QUANTITÉ DE SUC gastrique contenu dans l'estomac.	CHLORE TOTAL T exprimé en acide chlorhydrique.	CHLORE DES CHLORURES fixes F exprimé en acide chlorhydrique.	ACIDE CHLORHYDRIQUE libre H	ACIDE CHLORHYDRIQUE combiné C	ACIDITÉ TOTALE A exprimée en acide chlorhydrique.	ALBUMINE DISSOUTE.	SYNTONINE.	HÉMIALBUMOSE.	PEPTONE.
			cent. cub.	grammes.	grammes.	grammes.	grammes.	grammes.	gr.	gr.		
I	Eau distillée. . 250 cc. Fibrine humide. 30 gr.	10	110	0,119	0,048	0,000	0,071	0,012	0,055	0,000	traces.	traces.
		30	70	0,199	0,068	0,000	0,131	0,102	0,076	0,058	traces.	1gr,204
		60	50	0,127	0,058	0,014	0,055	0,051	0,057	0,028	traces.	0 ,662
		90	44,5	0,116	0,081	0,006	0,023	0,038	0,089	0,000	traces.	0,660
		120	Estomac vide.									
II	Eau distillée. . 250 cc. Fibrine humide. 30 gr.	15	76	0,122	0,066	0,005	0,051	0,066	0,214	0,098	0 ,152	1,162
		30	133	0,291	0,174	0,011	0,106	0,198	0,099	0,073	0 ,937	1,847
		45	26	0,064	0,034	traces.	0,030	0,026	»	»	»	0,627
		60	20	0,044	0,032	0,000	0,012	0,011	»	»	»	0,464
III	Eau distillée. . . 600 gr. Viande de bœuf. 250 gr.	70	25	0,089	0,036	0,000	0,053	0,037	»	»	»	»

TRACÉ I

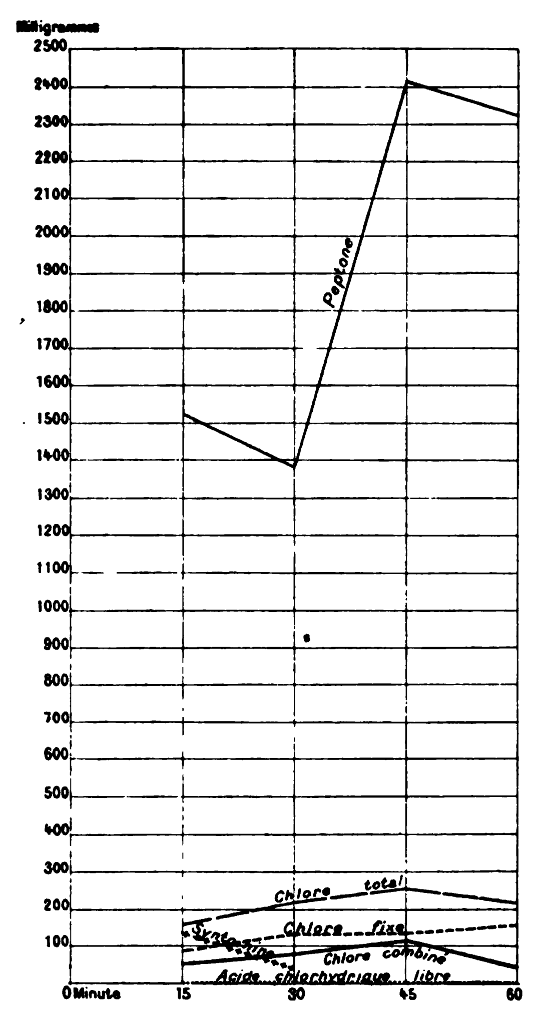


Schéma correspondant à la série I du tableau I. — La composition du suc gastrique est rapportée à 100 centim. cub. du liquide contenu dans l'estomac.

TRACÉ II.

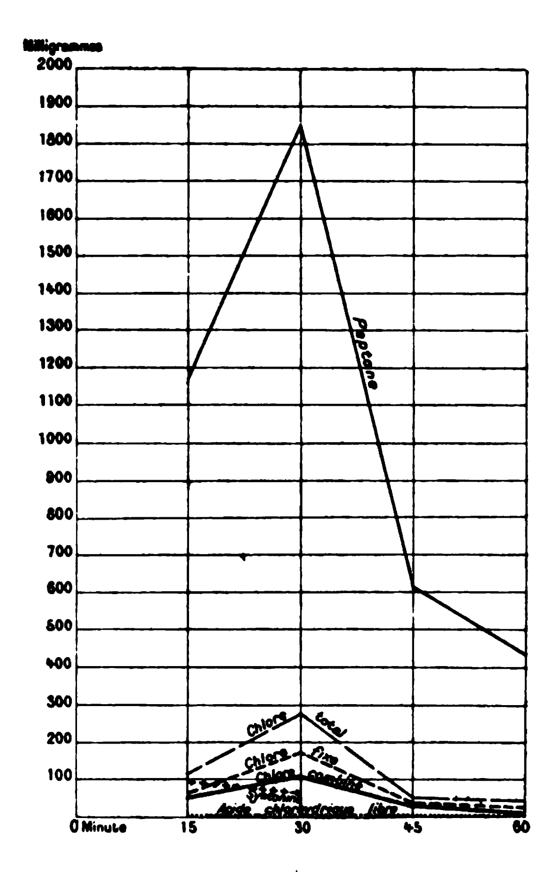


Schéma correspondant à la série II du tableau I. La composition du suc gastrique est rapportée à 100 centim. cub. du liquide contenu dans l'estomac.

TRACÉ III

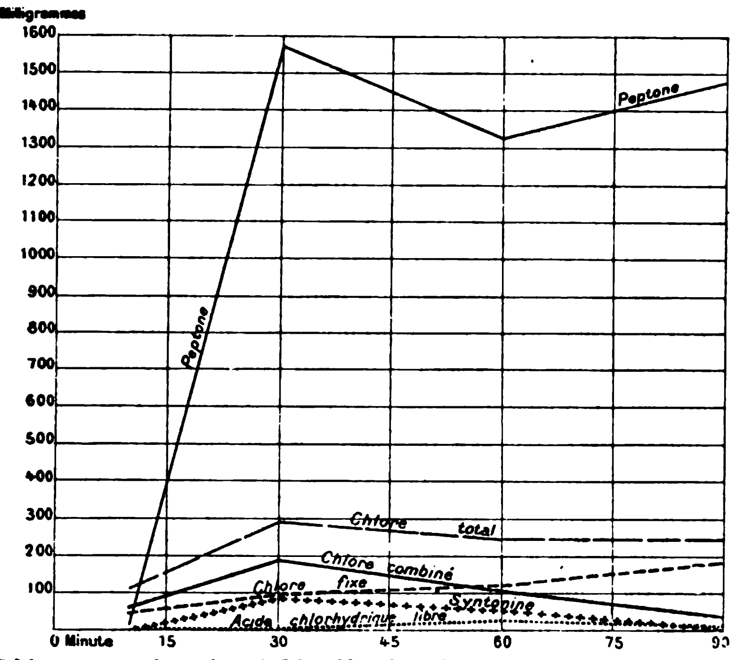


Schéma correspondant à la série I du tableau II. — La composition du suc gastrique est rapportée à la totalité du liquide contenu dans l'estomac.

TRACÉ IV

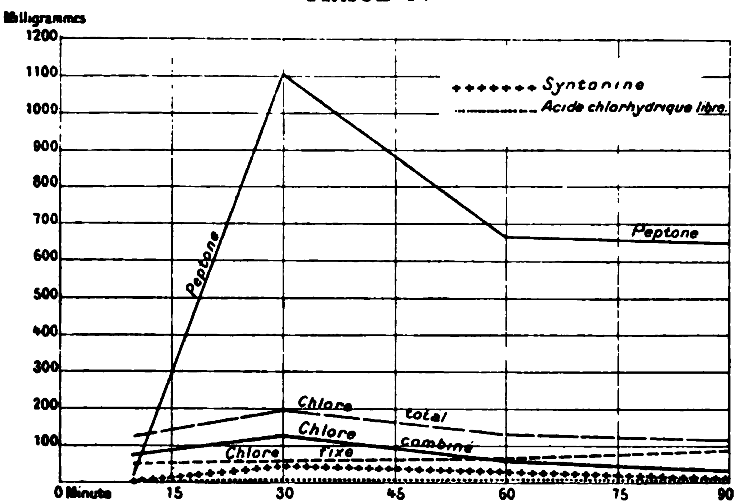


Schéma correspondant à la série II du tableau II. La composition du suc gastrique est rapportée à la totalité du liquide contenu dans l'estomac.

Les tracés I et III et les tracés II et IV se rapportent ainsi à la même série d'analyses. Les chiffres obtenus sont rapportés à 100 centim. cub. de suc gastrique pour les tracés I et II à la totalité du suc gastrique pour les tracés III et IV.

IV

ÉTUDE MORPHOLOGIQUE

DES CHAMPIGNONS DU FAVUS

Par MM. **COSTANTIN** et **SABRAZÈS**.

Favus de l'homme. — *Oidium porriginis* Mont. *Achorion Schönleinii* Remak. *Oospora porriginis* (Mont. et Berk.) Sacc.

1° *Aspect de la culture.* — Le plus ordinairement la culture sur gélose du champignon isolé dans 17 cas de favus de l'homme a l'aspect d'une croûte saillante de contour nettement défini et irrégulier, légèrement translucide, rappelant un peu de a cire. La consistance de cette masse, qui n'atteint guère p'us de 1 centimètre de large, est assez ferme, elle se brise par petits morceaux avec l'aiguille de platine. Le même aspect s'observe sur carotte.

Assez rarement, l'aspect se modifie un peu (en général quand l'atmosphère est très humide), le mycélium en arborisation apparaît sur le substratum et sur les côtés de la croûte; cette dernière perd son contour net, elle se hérisse d'une multitude de petites pointes.

2° *Mycelium.* — La largeur des filaments du mycelium est variable. On voit assez fréquemment ces tubes d'abord grêles se renfler en massue à l'extrémité, puis se ramifier dichotomiquement à plusieurs reprises. La dichotomie n'est pas toujours régulière; dans certains cas, les rameaux avortent d'un côté. Cet aspect du mycélium est assez remarquable et assez caractéristique quand on peut l'observer.

3° *Gemmes*. — Les filaments mycéliens en s'enchevêtrant forment le tubercule qui constitue la croûte signalée précédemment. A la surface de cette masse se dressent des filaments irrégulièrement ondulés et ramifiés. Bientôt leurs extrémités se renflent et se séparent en chapelets irréguliers de cellules ovoïdes que nous désignerons sous le nom de *gemmes*. Ce sont des organes assez souvent peu différenciés des cellules végétatives, mais qui, dans quelques cas, se disposent en chapelets assez réguliers, allongés et ramifiés, que l'on peut presque considérer comme des spores.

Ces gemmes sont rarement sphériques, ordinairement aplaties transversalement ou allongées longitudinalement; certaines présentent des saillies latérales ou de petites proéminences coniques terminales.

En général, les chapelets sont courts. Deux fragments de chapelets sont séparés souvent par des parties le long desquelles les cellules ont l'aspect normal de cellules végétatives. Ce cas fait transition vers celui où les cellules renflées se rencontrent quelquefois sur le mycélium.

Dans les cultures vieilles, les gemmes s'accroissent beaucoup, prennent une teinte jaunâtre ocracé et se flétrissent; elles rappellent à ce moment des outres à moitié vidées.

Ces caractères se maintiennent constants après des passages successifs sur la souris et sur l'homme.

Favus du chien. — *Oospora canina* Cost. et Sabrazès.

1° *Aspect de la culture.* —La culture, qui se développe très bien avec la plus grande facilité à une température de 12° à 13° — ce qui n'arrive pas pour le favus de l'homme — ne présente ni sur gélose, ni sur carotte, ni sur pomme de terre, l'aspect de croûte cireuse signalé plus haut. Le contour n'est pas nettement défini, c'est une culture envahissante dont la partie superficielle blanche est soit poudrée, soit tomenteuse. De plus, et c'est là un caractère important par sa constance, le substratum, quel qu'il soit, se colore constamment d'une teinte rosée ou violacée, teinte qui s'étend en profondeur et en largeur à une certaine distance du point où le semis a été fait

2° *Mycélium.* — Le mycélium ne présente pas les terminaisons renflées et ramifiées dichotomiquement que nous avons signalées dans le précédent favus.

On remarque sur les bords de la culture des filaments assez différenciés composés de cellules courtes soit cylindriques, soit rétrécies vers le milieu, soit enfin, mais rarement, légèrement bombées. A l'endroit de la partie rentrante ou saillante apparaît d'ordinaire une fine cloison de sorte que la plupart des éléments de la file paraissent bicellulaires. Les cloisons anciennes se gélifient assez communément et des fragments de filaments arrondis aux extrémités peuvent s'isoler en comprenant deux ou un petit nombre de cellules.

Enfin, la partie du mycélium qui contribue à teinter le substratum se présente dans l'acide lactique comme composée de filaments se teignant en jaune dans ce milieu.

3° *Gommes.* — Le favus du chien est capable de pro duire comme le favus de l'homme des gemmes tout à fait semblables à celles qui ont été décrites plus haut, disposées assez régulièrement dans quelques cas et affectant la disposition en longs chapelets; les éléments qui composent ces derniers font alors transition vers des spores.

Dans certaines formes dégradées d'*Oospora*, on trouve des transitions analogues des cellules végétatives aux cellules reproductrices; aussi proposons-nous d'appeler ce champignon *Oospora canina* se distinguant de l'*Oospora porriginis* de l'homme par les caractères tirés de l'aspect des cultures et de l'organisation du mycélium.

On a déjà invoqué des caractères de cet ordre pour distinguer certains champignons, par exemple le *Botrytis Bassiana* et le *Botrytis tenella*.

Les différentes cultures se maintiennent avec constance après passage sur la souris, sur l'homme, sur le chien.

Favus de la poule. — *Épidermophyton Gallinæ* Mégnin.

1° *Aspect de la culture.* — Ce champignon produit sur l'agar ou la gélatine de larges taches blanches tomenteuses. Sur la pomme de terre, l'aspect est assez caractéristique : ce sont des

croûtes blanches farineuses, peu étendues, présentant une série de mamelons et de sillons irréguliers; les premiers se crevassent à la fin irrégulièrement.

2° *Caractères microscopiques.* — *a.* Sur pomme de terre, on remarque au milieu des filaments mycéliens étroits, des sortes de grands articles allongés mesurant de 45 à 60 μ de long sur 4 à 6 μ de large. Ces grands éléments sont cloisonnés transversalement cinq à six fois, ils sont assez souvent portés sur un pédicelle étroit; ils rappellent assez bien les grandes spores épaisses de certaines mucédinées phragmosporées. Assez souvent ces grands articles sont brusquement tronqués au sommet ou à la base.

b. Sur gélatine additionnée de bouillon de veau, la nature sporifère des articles précédents se révèle avec netteté. Les longs filaments minces qui se dressent sur le milieu se terminent par des corps ovoïdes très nettement différenciés du mycélium. Ces spores sont assez variables de forme et de structure, quelques-unes sont bicellulaires et très renflées, mesurant 18 μ de long sur 11 μ de large, d'autres sont tricellulaires et plus étroites (27 μ sur 7 μ); enfin, on peut en voir un certain nombre se rapprochant tout à fait de celles qu'on observe sur la pomme de terre de 45 μ de long sur 7 μ de large et pluricellulaires.

c. Les cultures sur bouillon de veau permettent de faire une autre remarque. Les pédicelles qui se terminent par des spores semblables aux précédentes peuvent différencier des éléments analogues sur leur longueur; ces articles, séparés entre eux par des cellules stériles, seront tronqués à leur sommet et à leur base quand ils s'isoleront.

L'existence de spores terminales et de spores intercalaires n'est pas extraordinaire chez les champignons et on pourrait en citer des exemples nombreux (*Nyctalis*, *Mucor*, etc.). Ce qui ressort surtout de ce qui précède, c'est l'analogie de ces spores avec les chlamydospores.

En somme, jamais on n'observe dans le champignon du favus de la poule les germes si caractéristiques des deux premières espèces. Il n'y a donc aucune ressemblance entre cette espèce et les deux autres; il y a donc lieu de la placer dans un

autre genre et le nom d'*Epidermophyton gallinæ* donné par M. Méguin mérite d'être conservé ; les caractères microscopiques ne faisant qu'accuser les dissemblances déjà révélées par l'aspect extérieur de la culture entre les favus de l'homme et du chien et celui de la poule.

En somme, l'étude morphologique des trois favus conduit à en faire trois espèces distinctes [1]. Les favus de l'homme et du chien sont très voisins, ils se distinguent l'un de l'autre, 1° par l'aspect constant des cultures; 2° par la structure invariable du mycelium et par sa coloration. Le favus de la poule est un champignon tout à fait différent des deux précédents qui mérite de constituer un genre à part.

1. Nous ne croyons pas devoir énumérer, dans cette courte note, les nombreux milieux de culture sur lesquels s'accusent ces différenciations.

V

DEUX CAS DE PARALYSIE ALCOOLIQUE

A FORME AIGUË ET GÉNÉRALISÉE

Par MM. Ch. ACHARD et Maurice SOUPAULT

Parmi les formes variées que peut revêtir la paralysie alcoolique, la forme aiguë et généralisée est l'une des plus curieuses, sinon des plus fréquentes. Sa gravité, ses analogies avec certains phénomènes d'infection aiguë lui assignent une place à part dans le cadre des paralysies toxiques. Les occasions d'en faire l'étude anatomique ne sont pas très communes. Aussi avons-nous pensé qu'il y avait quelque intérêt à en rapporter deux cas avec autopsie, dont l'un présente une particularité rare : l'existence d'altérations considérables des cellules médullaires, outre les lésions habituelles de polynévrite.

A propos de ces deux faits nous développerons quelques considérations applicables aux névrites toxiques en général.

Observation I. — Anst..., âgé de 28 ans, graveur sur métaux, est apporté le 2 avril 1892, à l'hôpital Andral, dans le service de M. le professeur Debove.

Cet homme est en plein délire; son agitation est incessante; il parle d'une voix brève et saccadée, et sa loquacité est extrême. Il croit voir autour de lui des personnes imaginaires auxquelles il s'adresse. En même temps, on constate un tremblement général, une sorte de frémissement, surtout accusé aux mains qui sont malhabiles à saisir les objets. Ce délire, qui offre tous les caractères du *delirium tremens*, augmente pendant la nuit; dans le jour on peut, en fixant fortement l'at-

tention du malade, obtenir de lui, dans un instant de lucidité, une réponse précise.

Les renseignements fournis par la mère du malade viennent confirmer le diagnostic de délire alcoolique. On apprend, en effet, que le malade, jusque-là bien portant, s'est mis à boire de l'absinthe en grande quantité il y a deux mois, à la suite de chagrins. Il s'enivra ainsi plusieurs fois par semaine. Il y a trois semaines, en rentrant un soir chez lui, il se plaignit de fatigue, de fourmillements dans les pieds et de douleurs dans les genoux. Le lendemain en se levant il sentit ses jambes engourdies et put à peine se traîner en se tenant aux meubles environnants. Enfin le surlendemain il ne put se tenir debout et dut s'aliter définitivement. Il éprouvait de très violentes douleurs dans les pieds; puis ces douleurs se sont étendues à tous les membres inférieurs. Depuis une huitaine de jours les membres supérieurs sont affaiblis. Enfin le malade a été pris de délire deux jours avant son entrée à l'hôpital. On a remarqué encore chez lui un amaigrissement très prononcé et très rapide depuis le début des accidents.

Au bout de quelques jours, le délire étant devenu plus tranquille, l'examen physique est plus facile et l'on constate aisément un affaiblissement marqué de la force musculaire. Aux membres inférieurs, la paralysie frappe surtout les extenseurs des orteils, en particulier celui du gros orteil : d'où résulte l'attitude du pied varus-équin avec chute du gros orteil. Le triceps crural est aussi le siège d'une impotence très accentuée : si l'on ordonne au malade de mouvoir les jambes, il ne parvient pas à élever le pied au-dessus du lit, mais il fléchit seulement la cuisse sur le bassin et la jambe sur la cuisse, en laissant traîner la plante du pied sur la surface du lit. Abolition des réflexes rotuliens.

Aux membres supérieurs, qui sont assez fortement atteints, la paralysie frappe surtout les extenseurs : la main est tombante et incapable de s'étendre sur l'avant-bras; les doigts sont à demi fléchis dans la paume de la main et ne peuvent se redresser. Les interosseux et l'éminence thénar sont paralysés.

Les muscles paralysés présentent un peu d'atrophie. On ne trouve pas tous les éléments de la réaction de dégénérescence, mais la contractilité faradique est très diminuée sur les extenseurs des doigts et, à un degré moindre, sur le triceps crural et sur les muscles antéro-externes de la jambe.

Il y a, en divers points du corps, une certaine hyperesthésie, mais l'état psychique du malade ne permet à ce point de vue qu'une exploration imparfaite.

La face est indemne. La voix est un peu chevrotante.

Il n'y a pas de fièvre. Aucun symptôme thoracique. La respiration est régulière, mais fréquente (28 à 36 par minute). Le cœur est régulier, mais ses battements sont faibles, mal frappés et très fréquents; le pouls est de 120 à 140 par minute.

Un peu d'incontinence des sphincters.

15 avril. Le malade va plus mal; il a été pris de fièvre (38°,5); la langue est sèche. La respiration est irrégulière et toujours rapide; malgré la dyspnée, on ne perçoit aucun symptôme physique; pas de toux, ni d'expectoration. Les battements du cœur sont ondulants et très rapides (150) sans arythmie. Troubles vaso-moteurs : la piqûre, la pression, le frottement de la peau provoquent, au bout de quelques minutes, l'apparition d'une rougeur qui persiste assez longtemps. Le tremblement a augmenté; le délire est aussi un peu plus marqué que les jours précédents. La parole est presque inintelligible.

17 avril. Diarrhée. Somnolence. Respiration stertoreuse, 38 par minute. Pouls : 145. Température = 38°,5. La nuit, délire et agitation, hallucinations terrifiantes.

19 avril. Chute brusque de la température (36°,8 le matin; 36°,6 le soir). Pouls, 125. Respiration, 24.

22 avril. Élévation subite de la température (39°,1). Agitation considérable, délire, hallucinations. Diarrhée.

Le 23 : température du soir, 39°,2. Le 24 : température du matin, 37°,6. Le malade est frappé tout à coup de syncope et meurt.

Autopsie. — Les méninges cérébrales sont congestionnées, elles présentent quelques épaississements granuleux et sont en certains points légèrement adhérentes à la substance cérébrale. Celle-ci est molle et nullement résistante; elle montre, sur les coupes, un fin piqueté hémorrhagique. La moelle paraît normale.

Les poumons sont congestionnés aux deux bases et contiennent dans ces parties de nombreux foyers de splénisation : de petits fragments du parenchyme, plongés dans l'eau, tombent au fond du vase. Quelques granulations fibreuses au sommet droit.

Le cœur a une consistance un peu molle; sa couleur est normale. Pas de lésions visibles à l'œil nu.

Congestion du foie, de la rate et des reins.

Arborisations vasculaires sous-péritonéales et sous-muqueuses sur l'intestin, surtout sur l'iléon et le gros intestin.

Examen histologique. — Dans les *poumons*, les noyaux de splénisation présentent une congestion vive, avec des points hémorrhagiques et une oblitération des alvéoles par des cellules desquamées.

Les coupes longitudinales du *myocarde* (fragments durcis soit par l'alcool, soit par la liqueur de Müller, suivie ou non d'acide osmique) montrent que les cellules musculaires ont subi une fragmentation très prononcée; mais la striation est bien conservée, les noyaux se colorent bien. Entre les faisceaux musculaires se voient quelques amas d'éléments embryonnaires. Sur les coupes transversales, on remarque de petits îlots scléreux contenant de nombreuses cellules. Les artérioles sont le siège d'une légère périartérite; les capillaires sont entourés de noyaux plus ou moins nombreux; plusieurs vaisseaux contiennent un

coagulum hyalin avec quelques globules rouges et une bordure de leucocytes.

Dans les *reins*, la capsule de Bowmann est un peu épaissie; les artérioles présentent un léger degré d'endartérite. Les cellules des tubuli contiennent çà et là quelques gouttelettes graisseuses très fines.

Dans le *foie*, les cellules sont infiltrées de graisse d'une façon très irrégulière; celle-ci s'y trouve soit en grosses gouttes, soit en granulations très fines.

Pas d'altérations dans le *bulbe*.

La *moelle* ne présente pas de lésions notables. Le canal central est déformé et la commissure grise contient quelques exsudats vitreux. Les cellules des cornes antérieures sont normales; quelques-unes seulement, en très petit nombre, à la région cervicale, semblent un peu tuméfiées et transparentes.

Nerfs et muscles. — Les pneumogastriques examinés à la partie supérieure du thorax présentent un certain nombre de tubes à myéline en dégénérescence wallérienne. Mais dans ces nerfs la plupart des tubes sont sains.

Dans le phrénique droit, recueilli au niveau du péricarde, les lésions dégénératives sont assez marquées; cependant les tubes sains sont encore fort nombreux.

Il n'en est pas de même dans les nerfs médian, cubital et radial droits, dans lesquels les altérations sont bien plus avancées.

Un filet cutané du radial contient à peine quelques tubes normaux.

Le tronc du nerf sciatique ne présente guère d'altérations.

Il n'en est pas de même du tibial antérieur, dans lequel la dégénération est très prononcée.

Les muscles interosseux dorsaux, thénar, extenseur commun des doigts, ne présentent pas d'altération appréciable.

Obs. II. — Claire B..., âgée de 25 ans, relieuse, entrée à l'infirmerie de la Salpêtrière, salle Pinel, n° 7, le 12 août 1891.

Elle raconte que, deux jours auparavant, à la suite d'une vive contrariété, elle a eu une attaque convulsive qui a débuté par une sensation d'étouffement; puis elle s'est débattue violemment, brisant les objets situés à sa portée, vociférant. L'attaque a duré quelques heures et a disparu graduellement, la malade n'a pas entièrement perdu connaissance, ne s'est pas mordu la langue et n'a pas perdu ses urines. Depuis cette attaque hystériforme, elle ne peut marcher, ni se tenir sur ses jambes, et parle difficilement.

État de la malade à l'entrée. — On constate que la parole est hésitante; la malade bégaye, mais les mouvements de la langue se font avec facilité. La mémoire paraît affaiblie et la malade a de la peine à trouver certains mots.

Elle se tient difficilement debout; elle vacille et écarte les jambes

pour éviter de tomber. Un appui lui est nécessaire; elle ne peut s'avancer qu'en sautillant et en se cramponnant aux objets voisins. La force musculaire des membres inférieurs paraît conservée et la malade résiste bien aux tentatives d'extension et de flexion de ces membres. Aux membres supérieurs, il en est de même; la pression du dynamomètre donne seulement quinze divisions, à droite comme à gauche; mais la malade est de petite taille, ses muscles sont peu développés; elle a un aspect infantile. On note un peu d'incoordination motrice aux membres inférieurs et surtout aux membres supérieurs : les yeux étant fermés, si l'on ordonne à la malade de porter l'index à son nez, elle n'atteint pas le but, ou n'y parvient qu'après une série d'oscillations.

Les réflexes tendineux sont conservés.

Un peu d'obtusion générale de la sensibilité, surtout à droite.

La nuit, la malade est très agitée, et il est nécessaire de lui mettre la camisole. Elle a des hallucinations, elle croit voir un chien sur son lit, assister à un naufrage; elle appelle son mari, se débat; elle présente en divers points du corps des ecchymoses résultant des coups qu'elle s'est portés dans son délire. Le jour, elle se rend compte qu'elle a eu des hallucinations, mais elle conserve une certaine incohérence dans les idées.

Cet état persiste pendant plusieurs jours. De plus il survient quelques vomissements; il y a une diarrhée légère, avec un peu de douleur à la pression de l'abdomen, mais sans météorisme; la rate est un peu augmentée; la langue est sèche et recouverte, ainsi que les dents, de fuliginosités noirâtres; la langue et la face interne de la joue gauche présentent deux petites ulcérations douloureuses qui semblent dues à une morsure (elles ont guéri en quelques jours). La température, normale le matin, s'élève un peu dans la journée. Le pouls est à 100.

Au bout d'une dizaine de jours, l'état de la malade s'est peu modifié. Il y a toujours du délire nocturne. La malade éprouve des vertiges intenses lorsqu'on la fait mettre sur son séant. Le trouble des mouvements persiste. On constate que les réflexes rotuliens sont abolis.

C'est alors qu'on apprend du mari les renseignements suivants qui permettent de fixer le diagnostic jusque-là fort hésitant.

Antécédents. — Père alcoolique; deux sœurs nerveuses, dont l'une a une asymétrie faciale prononcée. Réglée à 13 ans, mariée à 24, la malade a fait, en janvier 1891, sans cause apparente, une fausse couche de quatre mois. Elle a toujours été d'un caractère impressionnable, mais n'a jamais eu d'attaque d'hystérie avant l'attaque signalée plus haut. Depuis près d'un an, elle faisait des excès alcooliques et buvait une grande quantité de vulnéraire. Depuis deux mois, elle avait de l'insomnie; elle éprouvait des cauchemars, des hallucinations, entendait des voix, voyait auprès d'elle des personnes étrangères, des animaux, des cercueils. Elle aurait eu aussi de la diplopie. Depuis deux mois également, sont survenus des vomissements pituiteux, le matin à

jeun, puis, au commencement d'août, des coliques et de la diarrhée, un affaiblissement général, des crampes dans les mollets et de la difficulté à marcher. La malade a beaucoup maigri.

Suite de la maladie. — Vers le commencement de septembre, on remarque que l'incoordination motrice devient très prononcée, surtout aux membres supérieurs. Les extenseurs des doigts sont le siège d'une parésie qui s'accuse de plus en plus, et les mains prennent l'attitude tombante caractéristique.

Les membres inférieurs ont une tendance à se placer en flexion, la malade est habituellement couchée « en chien de fusil » sur le côté gauche, elle évite tout mouvement. La pression sur les masses musculaires des mollets provoque de vives douleurs. L'incontinence des urines et des matières apparaît et s'établit d'une façon définitive.

Les hallucinations persistent, surtout nocturnes; la malade voit des animaux, tombe dans des précipices, a des visions terrifiantes; elle veut se lever, quitter son lit, mais n'en a pas la force et évite de remuer à cause des douleurs résultant des moindres mouvements. La parole est traînante et difficile.

Il n'y a pas de fièvre. Un peu de diarrhée persistante.

Vers le 15 septembre, on voit se produire l'attitude tombante des pieds avec chute des gros orteils, résultant de la paralysie des extenseurs. Les membres inférieurs sont en flexion, surtout celui du côté gauche. Les tentatives faites pour imprimer des mouvements à ces membres sont très douloureuses et provoquent des cris.

22 septembre. On constate la réaction de dégénérescence sur les extenseurs à l'avant-bras droit. Il y a une diminution prononcée de la contractilité faradique dans tous les muscles des avant-bras et des jambes. La sensibilité, un peu obtuse, est néanmoins conservée ; il y a surtout du retard dans les sensations de douleur.

6 octobre. Apparition d'une eschare au niveau du sacrum et de la fesse gauche sur laquelle la malade est habituellement couchée. La rétraction des membres inférieurs en flexion fait des progrès. Les douleurs sont toujours vives.

20 octobre. Des ulcérations se forment au niveau du talon et sur la malléole interne du côté droit. La malade est plongée presque constamment dans une sorte de subdelirium, en proie à des hallucinations.

Le 2 novembre au matin, la malade était dans l'état habituel; la température était de 37°,2. Dans la journée, la surveillante remarqua tout à coup sa grande pâleur ; en outre ses réponses étaient absolument inintelligibles. La température prise à ce moment atteignait 41°. Il était 5 heures du soir : à 7 heures, on la trouva morte.

Autopsie. — *Cœur* petit, ferme, rouge; valvules saines. Quelques taches graisseuses à l'origine de l'aorte.

Poumons : au sommet droit, quelques granulations tuberculeuses avec points caséeux.

Foie : un peu augmenté de volume et d'aspect légèrement gras.

Rate volumineuse, ferme; poids : 240 grammes.

Intestins : Le cæcum présente une ulcération arrondie, profonde, à bords relevés, épaissis, à fond sanieux, ayant les dimensions d'une pièce de 50 centimes. Il y a une injection vasculaire assez marquée sur la muqueuse du gros intestin, surtout dans le côlon descendant et l'S iliaque où se voient des arborisations très développées et des follicules saillants. Aucune lésion du péritoine.

Encéphale : quelques adhérences légères au niveau de la faux du cerveau; petites ecchymoses sur les méninges.

Moelle: Il n'y a pas d'adhérences notable des méninges à la moelle, si ce n'est au niveau du renflement cervical où existent de petites brides que l'on rompt très facilement. En cette région la dure-mère est congestionnée et présente une teinte rosée. Au niveau des dernières racines postérieures du renflement lombaire, la moelle est recouverte d'une sorte de voile blanchâtre, laïteux, disposé en traînée.

Examen histologique. — Le *cœur* ne présente pas d'altération appréciable. Le *foie* présente des îlots d'éléments embryonnaires dans les espaces portes, et quelquefois aussi dans les lobules; les cellules contiennent quelques gouttelettes graisseuses. Dans les *reins* l'épithélium des tubes est très granuleux; les glomérules sont le siège d'une prolifération cellulaire peu prononcée.

Dans le *bulbe* on constate que les vaisseaux sont souvent entourés de leucocytes abondants; en certains points même il existe de véritables foyers leucocytiques au niveau desquels le tissu nerveux est dissocié. On trouve notamment, sur une coupe faite au niveau des noyaux d'origine du pneumogastrique, dans la moitié gauche du bulbe, un de ces foyers un peu en dehors de l'olive et un autre en dedans et un peu en avant du noyau sensitif des nerfs mixtes. De ce côté il existe aussi, sur le bord externe du plancher du 4e ventricule, un petit foyer de désintégration, au niveau duquel le tissu sous-épendymaire est dissocié et en voie de désagrégation; ce foyer est entouré d'une infiltration cellulaire très prononcée.

Dans la *moelle* cervicale, on constate une sclérose légère des cordons de Goll et une sclérose encore plus légère des cordons latéraux. Le canal central est déformé et présente de nombreux prolongements au niveau desquels les cellules épendymaires profondes sont le siège d'une prolifération abondante. Un exsudat vitreux homogène dissocie la commissure grise au voisinage du canal central et remplit en partie le sillon antérieur.

Les cellules des cornes antérieures présentent des altérations très profondes. Néanmoins, dans la région cervicale, ces altérations ne sont pas généralisées; sur certaines coupes, les cellules sont absolument normales; sur d'autres, les cellules saines et les cellules altérées se mélangent en proportions variables; ordinairement les lésions frappent

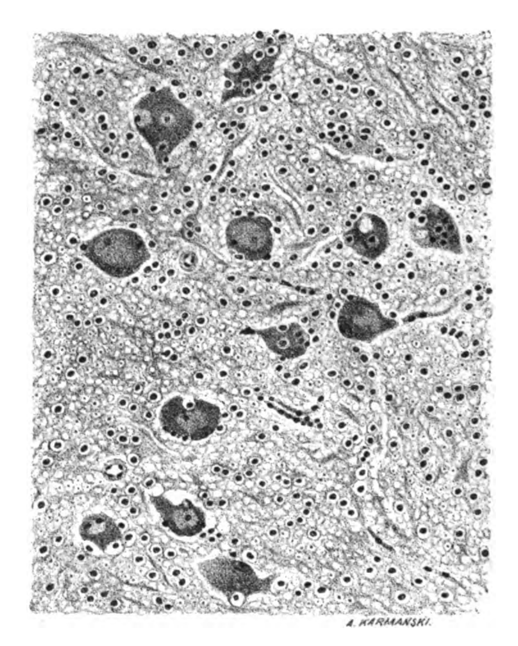
les diverses cellules d'un même groupe. D'une manière générale, les lésions vont en augmentant à mesure qu'on se rapproche de la région dorsale.

Ces altérations consistent dans la perte des prolongements, la forme





ovoïde ou arrondie du contour cellulaire, et dans la transformation vitreuse. Les cellules ainsi altérées sont tuméfiées; aucun espace vide ne les entoure. Elles se colorent en rose par le picro-carmin et ont une apparence homogène; cependant on peut encore voir dans quelques-



unes un amas de granulations jaunâtres comme dans les cellules normales. Dans un grand nombre de cellules ainsi altérées on voit, sur les préparations à l'hématoxyline, un nucléole bien coloré, compris dans une masse nucléaire faiblement teintée; cette masse nucléaire apparaît quelquefois de face et présente un contour irrégulier, polygonal; mais le plus souvent elle est vue de profil : elle offre alors une apparence

fusiforme ou ovalaire et elle est rejetée sur le bord de la cellule, comme si elle était repoussée et aplatie par le corps cellulaire tuméfié. La couleur et les dimensions de ce noyau des cellules nerveuses le distinguent absolument des petites cellules qui sont nombreuses dans la névroglie de la substance grise, et qui ont l'aspect de leucocytes avec noyau rond et fortement teinté par les réactifs colorants. Ces leucocytes sont fréquemment appliqués au corps des cellules nerveuses et leur forment parfois une couronne incomplète.

Une forme d'altération cellulaire qui paraît représenter un stade plus avancé est la suivante. Les cellules offrent des contours indistincts; elles sont diminuées de volume et réduites à une masse vitreuse, irrégulière, d'apparence épineuse : cet aspect est dû à des empreintes multiples de vacuoles existant au pourtour de la cellule. Les noyaux ne sont plus visibles dans ces éléments. En certains points, on remarque de petits amas de leucocytes qui paraissent correspondre à un débris de cellule nerveuse.

Dans la région dorsale, on trouve au voisinage du canal central le même exsudat hyalin qu'à la région cervicale, mais en moindre abondance. Très légère sclérose des faisceaux pyramidaux. Mêmes altérations cellulaires que précédemment.

Dans la région lombaire, il n'y a pas d'exsudat; le canal central est remplacé par un amas d'éléments cellulaires très nombreux et disséminés dans la névroglie. Les altérations cellulaires sont très étendues; il n'y a pour ainsi dire pas de cellules saines.

Les *racines* antérieures présentent des lésions dégénératives en assez grand nombre. Les racines postérieures paraissent saines.

Les *nerfs pneumogastriques*, examinés à la partie supérieure du thorax, sont le siège d'une dégénération wallérienne assez avancée (boules de myéline assez espacées). Dans le pneumogastrique du côté gauche les tubes altérés sont nombreux, mais les tubes sains sont de beaucoup les plus nombreux. Dans celui du côté droit les lésions sont moins étendues encore.

Les nerfs médians droit et gauche sont le siège d'altérations très profondes; les tubes sains y sont exceptionnels.

Les radiaux présentent aussi des altérations considérables, surtout du côté droit. Elles sont extrêmement prononcées dans un filet cutané.

Les sciatiques présentent une dégénération très étendue des tubes à myéline. Les vaisseaux sont normaux. Le tissu conjonctif périfasciculaire est dissocié en certains points par une masse hyaline colorée en jaune brunâtre par le picro-carmin.

La dégénération est plus marquée dans le tibial postérieur gauche; on y trouve aussi en quelques points une légère infiltration d'éléments embryonnaires dans le tissu périfasciculaire.

Le muscle fléchisseur superficiel des doigts paraît sain.

Il en est de même du demi-membraneux de la cuisse.

Ces deux observations présentent au point de vue clinique quelques particularités qui méritent d'être signalées. On remarquera tout d'abord le début par les troubles intellectuels, ainsi que cela s'observe le plus souvent dans cette forme de paralysie alcoolique. Dans le premier cas, dès l'entrée du malade, l'alcoolisme n'est pas douteux, le sujet est en plein *delirium tremens;* mais la paralysie ne peut être reconnue que lorsque le délire est un peu apaisé et qu'un examen méthodique est devenu possible. Dans le second cas, le diagnostic est bien plus malaisé. C'est par une attaque hystériforme que la maladie se traduit tout d'abord; les troubles psychiques du début ne revêtent pas la forme caractéristique du *delirium tremens*, qui ne s'observe guère chez la femme[1]; ils consistent principalement en incohérence et hallucinations. Le tableau symptomatique est celui d'une infection aiguë, au milieu duquel on remarque de la parésie et de l'incoordination motrice des membres. C'est seulement après plusieurs jours que la connaissance des antécédents alcooliques vient éclairer le diagnostic. Enfin, bientôt après, le développement des phénomènes de paralysie confirmée, avec leur localisation habituelle, lève tous les doutes.

Dans les deux cas, la maladie parvenue à son summum offre tous les traits de la paralysie alcoolique à forme aiguë et généralisée. Entre autres symptômes, chez les deux malades on observe de la tachycardie, dont l'explication est fournie par la névrite des pneumogastriques, constatée par l'examen histologique. M. Déjerine[2] a signalé cette dernière lésion et ses rapports avec la tachycardie dans un cas de paralysie alcoolique. Sharkey et M. Lancereaux ont fait des constatations analogues[3], et les auteurs qui ont rapporté de nouvelles

1. H. Krukenberg (*Beiträge zur Kenntniss der Delirium tremens : Zeitschr. f. klin. Medicin*, 1891, Bd XIX, Suppl.-H., p. 1), sur 148 sujets atteints de *delirium tremens*, n'a observé que 6 femmes.

2. Déjerine. *Contrib. à l'étude de la névrite alcoolique* (*Arch. de physiologie*, 1887, t. II, p. 249).

3. S. J. Sharkey, *Alcoholic Paralysis of the phrenic, pneumogastric and other nerves* (*Patholog. Trans.*, april 17, 1888, vol. XXXIX, p. 27). — Lancereaux, *Névrites et névroses cardiaques* (*Bulletin médical*, 31 juill. 1892, p. 1111).

Sharkey signale la dégénération du nerf phrénique, mentionnée dans notre première observation.

observations cliniques de tachycardie ont adopté la même interprétation, qui nous paraît parfaitement légitime. On remarquera seulement que la névrite des pneumogastriques, dans nos deux cas, était moins étendue que les altérations rencontrées dans les nerfs des membres : sans doute, dans les pneumogastriques, préposés aux fonctions les plus essentielles à la vie, la dégénération eût été incompatible avec l'existence avant d'avoir pu parvenir au même degré que dans les nerfs de moindre importance.

La mort subite par syncope survenue chez nos deux malades, et qui termine fréquemment cette forme grave de la paralysie alcoolique, est d'une interprétation plus délicate que la tachycardie. Elle est de tous points comparable à celle qui survient dans le cours ou dans la convalescence des maladies infectieuses aiguës, notamment la fièvre typhoïde et la diphtérie. Or, parmi les théories nombreuses qu'a suscitées cette terminaison dramatique des grandes pyrexies, celle qui semble rencontrer actuellement le plus de faveur incrimine une myocardite. Nous avons bien trouvé dans notre premier cas quelques altérations de myocarde, et en particulier une fragmentation très prononcée des éléments musculaires, analogue à celle décrite par MM. Landouzy et J. Renaut[1], qui la rapportent à une dissolution du ciment intercellulaire. Récemment Virchow citait encore un cas de fragmentation complète des fibres cardiaques chez un sujet mort subitement[2]. Mais nous ne saurions faire de cette lésion la cause de la syncope mortelle, car dans notre second fait rien de semblable n'existait, et pourtant la mort subite s'est produite alors que la maladie avait perdu son allure d'acuité. Il nous paraît donc impossible de rapporter exclusivement cette mort à l'état du myocarde. Par contre, l'ascension brusque de la température et les troubles respiratoires du premier malade semblent indiquer l'origine bulbaire de l'accident. Chez le second sujet, d'ailleurs, la présence de petits foyers leucocytiques dans le

1. *Soc. de biologie*, 7 juill. 1877, p. 333.
2. *Soc. de médecine de Berlin*, 21 déc. 1892. — Voir sur ce sujet : A. Tedeschi, *Ueber die Fragmentation des Myocardium* (*Virchow's Archiv*, 1892, Bd 128, p. 185).

bulbe démontre la participation de cet organe au processus morbide et nous empêche de mettre hors de cause les troubles bulbaires dans la pathogénie de la mort subite. On peut seulement admettre que les altérations partielles des pneumogastriques affaiblissent la résistance du muscle cardiaque, qui subit plus facilement le contre-coup des désordres bulbaires; peut-être même la fragmentation du myocarde n'est-elle en pareil cas qu'une lésion mécanique se produisant au moment des dernières contractions désordonnées du cœur, sur un muscle déjà devenu plus fragile par le fait de cette névrite dégénérative.

Au point de vue anatomique, le principal intérêt de nos observations nous paraît résider dans les altérations spinales trouvées dans le second cas. Ces altérations sont tout à fait comparables à celles que l'on décrit dans la paralysie infantile et la paralysie spinale aiguë de l'adulte [1]. Il s'agit d'une altération presque systématique des grandes cellules nerveuses : ces éléments sont d'abord tuméfiés, homogènes, perdent leurs prolongements, puis subissent une vacuolisation qui aboutit à l'atrophie définitive. Autour de ces cellules on remarque de petits éléments plus ou moins nombreux qui leur forment quelquefois une couronne incomplète ; mais la névroglie est à peu près intacte, et il en est de même des vaisseaux ; les cordons blancs ne présentent que des lésions légères et manifestement secondaires. Ainsi les cellules nerveuses des cornes antérieures sont frappées d'une façon en quelque sorte élective; il y a là un contraste remarquable avec les lésions des myélites aiguës diffuses, dans lesquelles la névroglie et les tubes nerveux sont profondément altérés, les vaisseaux entourés de manchons de corps granuleux, tandis que les cellules nerveuses sont parfois intactes [2].

Des altérations des centres nerveux sont signalées dans

1. Elles sont aussi semblables à celles qu'a décrites et figurées M. G.-H. Roger et qui ont été produites chez des lapins inoculés avec certaines cultures de streptocoques (*Acad. des Sciences*, 26 oct. 1891, et *Ann. de l'Inst. Pasteur*, 1892, p. 436).

2. Il en était ainsi notamment dans un fait publié par l'un de nous avec M. L. Guinon dans ces *Archives* (sept. 1889, p. 696). M. Francotte a rapporté depuis un cas tout à fait semblable (*Arch. de neurologie*, 1890, t. XX, p. 46).

un certain nombre de faits de paralysie alcoolique[1]. Mais le plus souvent il s'agit de lésions légères, parfois discutables, et en tout cas peu importantes comme intensité et comme étendue. Les altérations des cellules antérieures sont en somme exceptionnelles au degré où nous les avons constatées. Un cas de Sharkey présente avec le nôtre une remarquable analogie. Récemment Erlitzki, Schæffer, Reynolds, Rakhmaninoff ont aussi décrit des lésions cellulaires des cornes antérieures[2].

Ces exemples de lésions cellulaires montrent que, dans la paralysie alcoolique, toutes les parties du système nerveux peuvent être frappées plus ou moins profondément. Ils apportent un argument anatomique à l'appui de la théorie qui place dans les centres nerveux le point de départ des névrites périphériques, théorie qui a été défendue en particulier pour les névrites toxiques par M. Brissaud[3]. La symétrie des lésions des nerfs, la marche souvent ascendante de la paralysie, surtout dans les cas aigus, semblent indiquer un processus médullaire. D'autre part on a fait bien des objections à l'opinion qui tente d'expliquer tous les symptômes par les seules névrites. Les variations qu'on observe dans les symptômes ne sont pas toujours en rapport avec celles qu'on observe dans les lésions des nerfs. On peut trouver des névrites périphériques sans symptomatologie appréciable. On peut voir prédominer les troubles moteurs, alors que les

1. W. Œttinger (Thèse de Paris, 1885) : Lésions vacuolaires des cellules des cornes antérieures. — D. W. Finlay (*Med.-chir. trans.*, may 24, 1887, p. 371) : Grandes cellules ratatinées. — Biggs (*Boston med. and surg. Journ.*, 1887) : Un peu de sclérose des cordons de Goll. — Köppen (*Soc. de psych. et de neurol. de Berlin*, 11 juill. 1892) : Dégénérescence des cellules, points hémorrhagiques dans la substance grise, cavité dans la moelle cervicale. — R. Thomsen (*Arch. f. Psychiatrie*, 1890, Bd XXI, p. 806) : Hémorrhagie et sclérose dans les noyaux bulbaires. — Korsakoff (*De la paralysie alcoolique*, Moscou, 1887 ; anal. in *Arch. di psych.*, Torino, 1890) signale diverses altérations centrales. — Kojewnikoff (*4e Congrès des médecins russes*, Moscou, 1891).

2. Sharkey (*loc. cit.*) — A. Erlitzki, Sur la paralysie alcoolique (*Congrès des médecins russes*, Saint-Pétersbourg, janv. 1889). — K. Schæffer, Ein Fall von Alkoholparalyse mit centralem Befunde (*Neurolog. Centralbl.*, 1889, p. 156). — Reynolds (*Pathol. Soc. of Manchester : Brit. med. Journ.*, 1890). — J. Rakhmaninoff (*Rev. de médecine*, 1892, p. 321).

3. E. Brissaud, *De l'influence des centres trophiques de la moelle sur la distribution topographique de certaines névrites toxiques :* (*Arch. de neurologie*, mars 1891, vol. XXI, p. 161). Ces idées ont été exposées aussi par M. J. Babinski (*Gaz. hebdomadaire,* août 1890).

lésions périphériques frappent avec autant d'intensité les nerfs cutanés que les nerfs musculaires : il en était ainsi notamment dans nos observations.

Aussi est-on conduit à chercher ailleurs que dans les nerfs eux-mêmes la raison de tous les symptômes, et particulièrement des symptômes moteurs : or il est évident qu'une lésion des cellules spinales en donne l'explication la plus satisfaisante dans les cas peu fréquents où elle est constatée. Mais le plus souvent les seules altérations visibles portent sur les nerfs périphériques et sur une partie seulement de ces nerfs ; pourtant aucune différence essentielle ne sépare cliniquement ces polynévrites périphériques généralisées des cas rares où la lésion des cellules motrices est surajoutée à celle des nerfs ; aucune circonstance appréciable n'explique non plus cette extension, sinon peut-être l'action plus intense ou plus prolongée de la cause pathogène. C'est pourquoi l'hypothèse la plus vraisemblable est celle d'un trouble fonctionnel des centres nerveux, d'une dystrophie cellulaire qui tient sous sa dépendance les altérations des nerfs périphériques. Ce trouble cellulaire n'est pas toujours susceptible d'être révélé par nos moyens d'investigation : dans le plus grand nombre de cas, comme dans notre première observation, la lésion visible est nulle ou insignifiante ; il y a simplement ce qu'on appelle un trouble dynamique ; dans un certain nombre de faits il y a des altérations matérielles légères et disséminées ; enfin dans des cas exceptionnels ces altérations sont intenses et étendues comme dans notre seconde observation. Ce même rapport entre les altérations matérielles et les troubles fonctionnels, ceux-ci précédant celles-là, existe d'ailleurs dans bien d'autres circonstances en pathologie nerveuse, et l'un de nous a eu l'occasion d'y insister avec M. Joffroy, dans ces *Archives*, à propos des atrophies musculaires des hémiplégiques [1].

Indépendamment de toute interprétation relative au développement des névrites, la clinique démontre avec évidence que, dans l'intoxication alcoolique, les centres nerveux sont

1. A. Joffroy et Ch. Achard, *Contrib. à l'étude de l'atrophie musculaire chez les hémiplégiques :* ces *Archives*, 1er nov. 1891, p. 780.

atteints à divers degrés avec une extrême fréquence : l'ivresse, le *delirium tremens*, les troubles psychiques variés qui accompagnent la paralysie aiguë, ceux qui caractérisent la pseudoparalysie générale alcoolique, en fournissent des témoignages irrécusables. Or la nature dynamique de ces troubles ressort non seulement de leur curabilité parfois rapide, mais aussi de l'examen anatomique d'un certain nombre de cas.

D'un autre côté, la localisation initiale des lésions de névrite à l'extrémité des nerfs et leur extension ascendante ne sont pas en contradiction avec l'hypothèse d'une origine centrale. Certains faits pathologiques semblent, en effet, montrer que, lorsque les centres sont le siège de troubles fonctionnels et même de lésions matérielles, la dégénération ne frappe pas nécessairement d'emblée toute l'étendue du nerf, surtout quand il s'agit d'un processus agissant d'une façon lente et graduelle, mais que cette dégénération commence par l'extrémité la plus éloignée du centre trophique, pour remonter ensuite vers lui si le trouble central persiste et s'aggrave.

Ces données nous paraissent avoir un caractère très général. Elles peuvent être appliquées à la plupart des polynévrites, à l'exception, bien entendu, de celles qui sont dues à des altérations locales, telles que les lésions vasculaires, les hémorrhagies, les foyers inflammatoires siégeant dans les troncs nerveux.

Toutes ces polynévrites, infectieuses, toxiques, dyscrasiques, ont d'ailleurs entre elles les plus grandes ressemblances. La seule différence qui paraisse avoir quelque rapport avec la cause qui les a produites porte sur leur localisation : encore cette différence n'a-t-elle rien d'absolu. En présence de telles analogies, on peut même se demander s'il est bien légitime de rapporter ces lésions à des causes aussi variées, et si en particulier la polynévrite alcoolique, aiguë et généralisée, est bien due à l'alcool, ou si elle n'est pas le fait d'une cause surajoutée, d'une infection par exemple agissant à la faveur de l'alcoolisme[1]. C'est une question que nous nous

1. Sikorski, à propos d'une discussion sur la paralysie alcoolique, a soulevé

sommes posée : dans le premier cas, nous avons cherché s'il existait une infection générale, mais le sang puisé dans le cœur après la mort est resté stérile : le malade avait, quand il a succombé, une broncho-pneumonie, mais l'infection était purement locale ; ce n'était qu'une complication ultime, manifestement secondaire. Dans le second cas il existait quelques lésions fort peu avancées de tuberculose pulmonaire, lésions fréquemment constatées dans ces formes de paralysie alcoolique : il est vraisemblable que là encore il s'agissait de lésions secondaires, développées peut-être dans le poumon à la faveur de la névrite du pneumogastrique, suivant une opinion qui a trouvé des défenseurs et que l'influence aujourd'hui vérifiée expérimentalement du système nerveux sur l'infection rend tout à fait soutenable. En définitive, c'est donc l'alcool qui apparaît comme le seul facteur précis dans l'étiologie des lésions nerveuses que nous avons constatées. Ajoutons que son influence étiologique est d'autant plus acceptable qu'on a décrit, dans l'intoxication expérimentale produite par cet agent chez le chien, des lésions spinales : hémorrhagies punctiformes de la substance grise, exsudats plasmatiques et dégénération des cellules nerveuses [1].

Mais si l'alcool est bien en cause, nous ne savons guère pourquoi l'intoxication alcoolique se traduit suivant les sujets par des effets aussi dissemblables que la cirrhose hépatique, le *delirium tremens*, les diverses formes de paralysie, la pseudo-paralysie générale, l'hystérie toxique, etc. La diversité que présentent, sous le rapport de la composition chimique, les liquides alcooliques produisant l'intoxication rend compte dans une certaine mesure de ces effets variables, comme l'a établi M. Lancereaux ; mais elle ne les explique pas tous. Il faut donc, faute de mieux, faire intervenir l'influence, encore bien mal déterminée, de la prédisposition individuelle, du terrain, influence dont la nécessité s'impose d'ailleurs de plus en plus dans des maladies dont la cause est

cette question des influences secondaires, notamment de celle du froid (*IVe Congrès des médecins russes*, Moscou, 1891).

1. W. Tschysch, *Congrès des médecin russes*, Saint-Pétersbourg, janv. 1889 (*Neurolog. Centralbl.*, 1889, p. 213).

pourtant bien plus précise, comme les maladies infectieuses.

Nous ne savons pas mieux par quel mécanisme se produisent les lésions toxiques du système nerveux. Nous voyons bien l'alcool absorbé, les symptômes précoces ou éloignés qui se développent à la suite de cette absorption, et les lésions des sujets qui succombent; mais nous ignorons toute la série des réactions intermédiaires qui s'accomplissent dans l'organisme. Nous ne savons pas si l'alcool agit toujours par lui-même et directement. Il est relativement rare, en effet, dans les intoxications, que certaines lésions, comme la cirrhose alcoolique du foie et la néphrite saturnine, ou certains symptômes, comme le *delirium tremens* et la colique de plomb, aient un cachet assez particulier pour qu'on puisse les rapporter à l'action spécifique du poison lui-même. Fort souvent les lésions d'un même organe ont, dans des intoxications très différentes, de grandes analogies, et c'est le cas assurément pour les lésions nerveuses : peut-être se forme-t-il, à la suite de l'absorption du poison, des produits anormaux, de véritables intoxications secondaires, d'origine interne, dont l'action s'exerce sur le système nerveux. Korsakoff a développé cette manière de voir à propos de la paralysie alcoolique[1], et c'est peut-être dans cette voie qu'il faudra chercher le lien commun qui réunit les diverses intoxications sous le rapport de leurs effets sur le système nerveux.

1. Il suppose un vice d'élimination des produits toxiques et notamment de la neurine résultant de la décomposition de la lécithine : c'est aller bien loin dans la voie des hypothèses.

VI

SUR UN CAS EXPÉRIMENTAL

DE POLIOMYÉLITE INFECTIEUSE AIGUË

AYANT SIMULÉ LE SYNDROME DE LANDRY

Par M. **H. VINCENT**, médecin aide-major de 1re classe.

L'origine zymotique de certaines maladies du système nerveux central n'a, jusqu'ici, trouvé d'appui que dans les documents d'ordre clinique ou anatomo-pathologique puisés dans l'observation humaine. Les recherches de M. H. Roger ont apporté une contribution importante à la doctrine microbienne des myélites en montrant que le streptocoque est capable d'éveiller, chez les animaux, une altération systématique des cordons antérieurs de la moelle. 14 lapins, inoculés avec un streptocoque ancien, présentèrent, au bout de deux ou trois semaines, un amaigrissement progressif des membres postérieurs, des régions fessières et des masses sacrolombaires. Généralement, la mort survint du 4e au 19e jour après le début des accidents et l'autopsie, complétée par l'examen microscopique, montra qu'il existait une atrophie considérable des muscles avec prolifération des noyaux du sarcolemme, et des lésions des cellules des cornes antérieures qui étaient pâlies ou même incolores, vacuolaires et réduites à leur noyau[1]. Dans une communication faite en 1890 à la

1. H. Roger, *Atrophie. musc. progres. expérim.* (*C. R. de l'Ac. des Sc.*, 26 octobre 1891, et *Ann. de l'Inst. Past.*, 25 juin 1892.)

Société médicale des hôpitaux, M. Vaillard et nous-même avions également signalé ce fait que l'inoculation du streptocoque dans le sang du lapin amène quelquefois une paraplégie flasque du train postérieur suivie de la mort plus ou moins tardive de l'animal.

M. Bourges[1] a encore réalisé expérimentalement, chez le lapin, en inoculant un érysipélocoque à virulence très atténuée, une myélite aiguë avec paralysie complète du train postérieur, des sphincters et atrophie musculaire à marche rapide.

Enfin, ainsi que l'ont constaté MM. Gilbert et Lion[2], le *Bac. coli communis* peut provoquer, chez le lapin, une affection de la moelle avec altération des cellules des cornes antérieures, atrophie progressive des éléments musculaires, en tout comparable à la myélite aiguë observée chez l'homme.

Or, on sait que, parmi les processus infectieux susceptibles de déterminer des troubles plus ou moins caractérisés du système nerveux central ou périphérique, la fièvre typhoïde est un de ceux qui exercent ce rôle avec le plus de fréquence. Depuis le mémoire de Gubler[3], les altérations de la sensibilité, les paralysies brusques ou progressives sous la forme hémiplégique ou paraplégique, les troubles moteurs compliqués d'atrophie musculaire, ont été signalés à maintes reprises, le plus souvent au décours ou même après la guérison de la dothienenterie.

Mais, en ce qui concerne l'empoisonnement typhoïdique et son action si remarquable sur le système nerveux central, la sanction expérimentale lui a fait, jusqu'ici, défaut. C'est à ce titre qu'il peut paraître utile de relever un cas de myélite ascendante observée chez un lapin à la suite de l'inoculation du bacille d'Eberth associé lui-même à un microbe pathogène d'espèce indéterminée isolé *post mortem* de la rate d'un typhoïdique.

1. Bourges, *Myélite diff. expérim. prod. par l'érysipélocoque* (*Soc. de biol.*, 22 févr. 1893).

2. Gilbert et Lion, *Des paral. prod. par le bac. d'Escherich* (*Soc. de biol.*, 13 février 1892).

3. Gubler, *Des paral. dans leurs rapp. avec les malad. aig.* (*Arch. gén. de méd.*, 1860).

Id., *de la paral. amyotr. conséc. aux mal. aig.* (*Soc. de biol.*, 1861).

Le bacille typhique qui a servi à cette inoculation avait été retiré 35 jours auparavant du cadavre et était, par conséquent, déjà un peu ancien.

Le microbe associé est un bacille isolé de la rate du même sujet. Ce bacille est immobile et transforme le bouillon en un liquide fortement visqueux. Il ne liquéfie pas la gélatine, développe sur la gélose une traînée blanche opaque, sur la pomme de terre une culture épaisse et brune. Il est très virulent pour le cobaye et le lapin. Inoculé seul à plusieurs reprises, il n'a jamais produit de phénomènes nerveux paralytiques.

Expérience (19 octobre 1892).

Un fort lapin mâle, très vigoureux, du poids de 2kil,460, a été inoculé dans la veine marginale de l'oreille avec un mélange de trois quarts de centimètre cube du bacille typhique, et d'un tiers de centimètre cube du bacille visqueux, tous deux réensemencés depuis vingt-quatre heures.

Pendant les jours qui suivirent cette inoculation, l'animal fut très malade. Il présenta une diarrhée intense, de la stupeur, une anorexie complète, une fièvre élevée (41°,9 le troisième jour). Très triste, très abattu, le lapin commença seulement à se rétablir à partir du dixième jour. Il paraissait complètement guéri au commencement du mois de novembre.

C'est alors qu'on vit apparaître un affaiblissement progressif et rapide du train postérieur accompagné d'une atrophie de plus en plus prononcée des muscles. Les fonctions digestives restèrent normales au début.

Examiné le 12 novembre, le lapin marchait déjà avec une grande difficulté. Renversé sur le flanc, il se relevait avec peine en s'aidant uniquement de ses membres antérieurs. Placé sur le bord de sa cage, le train postérieur pendant, il était incapable de se hisser. Lorsqu'on l'effrayait ou qu'on le piquait, il se mettait péniblement en marche après avoir oscillé quelque temps sur ses pattes de derrière, et ne tardait pas à s'arrêter, atteint de dyspnée intense.

L'atrophie musculaire gagnait cependant peu à peu les muscles de la région dorsale et ceux de la région antérieure du tronc et des membres antérieurs. Les muscles des fesses, ceux des gouttières sacro-lombaires avaient beaucoup diminué de volume au point que l'on percevait assez facilement, par la palpation, le squelette osseux dans presque toute son étendue. Pesé le 12 novembre, l'animal avait perdu 105 grammes de son poids primitif.

La sensibilité au pincement, à la piqûre, semblait très affaiblie.

Il n'a pas été observé de secousses fibrillaires spontanées des muscles; leur percussion ne détermine pas davantage de contractions appréciables.

L'électrisation par les courants faradiques amène, dans les muscles des cuisses, des mouvements fibrillaires assez nets; mais la contraction musculaire proprement dite exigeait le maximum d'excitation fourni par un petit appareil clinique de Gaiffe au bisulfate de mercure. L'excitation galvanique des muscles de la cuisse amène, au contraire, leur contraction. Il y avait donc réaction partielle de dégénérescence.

Le 14 novembre, l'animal commença à avoir de l'incontinence des matières fécales, cessa de manger, présenta de la diarrhée et mourut le 16, moins de deux semaines après le début de ses symptômes paraplégiques. Il pesait, la veille de sa mort, 1895 grammes.

Autopsie. — Celle-ci a été faite quatre heures après la mort. Il n'existait aucune lésion des viscères abdominaux ou thoraciques.

Le système nerveux central paraît sain dans toute son étendue, sauf dans la région lombaire de la moelle qui est ramollie. A la coupe, la moelle semble un peu rosée. Les membranes sont saines.

Les nerfs périphériques ne présentent aucune vascularisation anormale.

Les muscles des membres postérieurs et des régions fessières sont atrophiés, gris et pâles. Ceux des membres antérieurs sont un peu moins grêles.

Examen microscopique. — Si l'examen macroscopique du système nerveux n'a montré aucune lésion bien appréciable, l'étude histologique dee nerfs, de l'axe médullaire et des muscles de cet animal n'a pas laissé de révéler des lésions très intéressantes.

Moelle. — La moelle a été d'abord immergée dans le liquide de Müller pendant quinze jours, puis durcie dans l'acide chromique à 2 p. 1000. Un petit fragment de la moelle lombaire a été durci directement dans l'alcool absolu pour être réservé à l'examen bactériologique.

Les coupes nombreuses de la moelle, faites dans les trois régions lombaire, dorsale et cervicale, ont été colorées au picro-carmin ou à l'hématoxyline de Ranvier, lavées et déshydratées, puis éclaircies dans l'essence de girofle et montées dans le baume du Canada.

Examinées à un faible grossissement (oc. 1, obj. 2, Vér.), les coupes de la moelle lombaire montrent une disparition presque complète des cellules des cornes antérieures. On n'aperçoit, à la place des cellules ganglionnaires, qu'un certain nombre d'espaces arrondis ou ovales, les uns incolores, les autres teintés en rose clair et tranchant sur le fond plus coloré de la préparation. Quelques cellules, mieux conservées, sont néanmoins très pâlies. Les cellules des cornes postérieures semblent moins atteintes que les cellules des cornes antérieures; un certain nombre d'entre elles sont absolument normales.

Dans les coupes colorées à l'hématoxyline, on observe, particulièrement dans la substance grise, une prolifération assez marquée des cellules de la névroglie.

A un plus fort grossissement (oc. 1, obj. 7), on voit que les cellules ganglionnaires dégénérées ne sont plus représentées que par de larges vacuoles, les unes incolores, les autres de teinte rose pâle. Dans chaque coupe il n'existe qu'une ou deux cellules à peu près normales; encore ont-elles perdu, le plus souvent, soit leur nucléole, soit leurs prolongements. Les autres éléments ont plus ou moins disparu. Le degré le plus faible de l'altération cellulaire consiste dans la pâleur du protoplasma et la disparition du nucléole. Dans un état plus avancé, les cellules nerveuses ne sont plus représentées que par un noyau rose, entouré d'un protoplasma rétracté, à peine visible, tantôt amorphe, tantôt irrégulièrement réticulé, et sans contours définis. Enfin on peut observer des cadavres de cellules nerveuses qui ne sont plus figurées que par un reliquat vaguement arrondi, très faiblement teinté par le picro-carmin, dernier vestige d'un noyau en voie de disparition. Le groupe des cellules antéro-internes a été trouvé plus particulièrement dégénéré.

Les prolongements radiculaires antérieurs sont souvent hypertrophiés, creusés de vacuoles parfois volumineuses et sont accompagnés, pendant leur trajet, d'un nombre assez grand de noyaux petits et fortement colorés. En outre, les cylindres-axes des cordons antérieurs, postérieurs ou latéraux, sont manifestement altérés en quelques points; çà et là, ces cylindres sont pâlis, très tuméfiés, inclus dans des gaines élargies. Quelques-unes de ces gaines sont vides. Bien que cette dernière lésion soit peu prononcée et diffuse, elle est plus marquée dans les cordons antéro-latéraux.

Les coupes colorées à l'hématoxyline montrent, de la manière la plus apparente, la multiplication des cellules de la névroglie. La substance grise y présente une assez grande profusion de cellules petites, arrondies, vivement colorées, confluentes surtout au voisinage de l'épendyme et à l'extrémité des cornes postérieures où elles sont plus nombreuses qu'à l'état normal. Ces cellules de formation nouvelle, qui traduisent les phénomènes d'irritation exercée par les poisons microbiens sur le système nerveux médullaire, se rencontrent encore le long des prolongements cylindraxiles et sur les tronçons de gaines myéliniques visibles dans la substance grise. La substance blanche est beaucoup moins riche que la substance grise en cellules jeunes; mais celles-ci sont encore assez nombreuses le long des filets radiculaires antérieurs ou postérieurs dont elles escortent le trajet.

L'endothélium des capillaires sanguins est marqué par une prolifération inaccoutumée de ses noyaux. Les vaisseaux sont un peu dilatés et il a été trouvé, dans une des coupes de la moelle dorsale, un petit raptus hémorrhagique microscopique. Les gaines lymphatiques péri-

vasculaires ne renferment pas d'exsudat anormal ni de globules blancs.

Les lésions décrites ci-dessus présentent, dans leur ensemble, leur maximum d'intensité au niveau du renflement lombaire. Dans la région dorsale, le nombre des cellules dégénérées est un peu moindre. La région cervicale contraste, par son intégrité relative, avec la région inférieure de l'axe médullaire; mais on y observe néanmoins, dans les cornes antérieures, un certain nombre de cellules ganglionnaires à protoplasma un peu granuleux, pâle, mal teinté par le carmin ou l'hématoxyline et à nucléole peu visible. Les capillaires y sont encore dilatés; leur endothélium est tuméfié. Le canal épendymaire semble élargi.

Nulle part la dissociation n'a fait trouver de corps granuleux ou de cellules graisseuses.

Racines antérieures. — Multiplication assez notable des noyaux du névrilemme. Dans les filets soumis à l'action du bichromate de potasse et colorés au picro-carmin, le cylindre-axe prend difficilement la coloration sur un certain nombre de tubes; quelques-uns sont même vidés, comme atrophiés et réduits à une gaine colorée.

Ganglions spinaux. — Les cellules des ganglions spinaux ne présentent aucune altération. Elles sont bien colorées mais, dans presque toutes, on voit une multiplication manifeste des noyaux de l'épithélium sous-capsulaire. Ceux-ci forment, autour de chaque cellule, une couronne confluente où l'on en peut compter parfois jusqu'à 45. Les fibres nerveuses émanées de ces cellules offrent aussi un chiffre inaccoutumé des noyaux de la gaine de Schwann. La myéline est normale.

Ces lésions irritatives ont été trouvées aussi bien dans les cellules des ganglions dorsaux que dans celles des ganglions lombaires. Les ganglions cervicaux n'ont pu être examinés.

Nerfs périphériques. — Les nerfs sciatiques droit et gauche, les nerfs des deux segments inférieurs des membres antérieurs du lapin ont été recueillis et fixés aussitôt sur des tiges de bois, en extension physiologique. Une partie de chaque nerf a été soumise, pendant vingt-quatre heures, à l'action de l'acide osmique; l'autre partie a été placée directement dans la solution de bichromate de potasse à 2 p. 100.

L'examen microscopique des filets nerveux préparés après dissociation dans le picro-carmin de Ranvier ou dans le carmin et l'hématoxyline, ne montre pas la multiplication des noyaux de la gaine de Schwann qui a été observée dans les racines antérieures. Il n'existe pas, non plus, de gonflement ou de segmentation du noyau de la cellule du segment interannulaire.

Bien que le protoplasma n'ait pas végété et que les filets nerveux sains soient en grande majorité, il existe, cependant, chez un certain nombre d'entre eux, deux ordres de lésions diffuses : 1° dans quelques fibres élémentaires, la myéline est festonnée, inégale, parfois frag-

mentée en boules, mais cette altération est moins prononcée que la suivante; 2° dans les nerfs traités par le bichromate de potasse, puis dissociés dans le picro-carmin, on observe une lésion analogue à celle qui a été décrite par M. Gombault [1] et qui a été retrouvée, du reste, par M. H. Roger dans les cas d'atrophie musculaire expérimentale due au streptocoque qu'il a décrits.

Dans un certain nombre de tubes nerveux, en effet, le cylindre-axe est tantôt dilaté et variqueux, tantôt et plus souvent très mal teinté, à peine visible, présentant, en un mot, cette pâleur protoplasmique que nous avons déjà observée dans les cellules ganglionnaires de la moelle. En d'autres points, le cylindre-axe, tuméfié par places, étranglé ailleurs, est même interrompu de distance en distance. Certaines fibres nerveuses sont ou paraissent ainsi privées, sur une certaine étendue, de leur filament central. Celui-ci réapparaît au voisinage de l'étranglement sous forme d'une massue assez pâle qui cesse pour reprendre du côté opposé du même étranglement. Enfin on peut voir certains tubes plus rares dans lesquels il n'existe, à l'intérieur de la gaine de Schwann, que l'amas jaunâtre et irrégulier de myéline, sans trace de cylindre-axe sur presque toute la continuité du nerf. Il ne s'agit point là d'un vice de préparation, car les éléments altérés sont les moins nombreux et qu'on trouve, dans le produit de la même dissociation, la plupart des tubes nerveux normaux, pourvus d'un cylindre-axe fortement coloré par le carmin.

Muscles. — Les muscles ont été examinés, soit par dissociation après séjour dans l'alcool au tiers, soit dans des coupes pratiquées après durcissement.

Les fibres musculaires sont toutes très atrophiées, principalement dans les muscles de la cuisse, et montrent une prolifération considérable des noyaux du sarcolemme. En certains points, ceux-ci sont multipliés au point de masquer partiellement l'aspect de la fibre.

Outre l'altération précédente, les fibres musculaires présentent, à un degré plus ou moins grand selon le hasard des préparations, la perte de leur striation transversale. La striation longitudinale est, au contraire, dans quelques éléments, plus accentuée qu'à l'état normal. Enfin certaines fibrilles (ce sont les plus rares) ont perdu leur double striation transversale et longitudinale, et offrent un aspect presque homogène, mais se colorent néanmoins très bien par le carmin. Il n'y a pas d'épaississement du périmysium.

Ces lésions musculaires, analogues à celles que déterminent les sections nerveuses, ne sont pas généralisées à la totalité des fibres musculaires. Au milieu des faisceaux dégénérés on rencontre, en effet, des fibres possédant leur striation normale, quoique plus ou moins di-

1. GOMBAULT, *État des nerfs périph. dans un cas de myopathie progress.* (*Arch. de méd. expérim.*, 1889, p. 633).

minuées de volume. Mais la prolifération des noyaux du sarcolemme est générale.

Tel est le cas expérimental de paralysie atrophique d'origine infectieuse qu'il nous a été donné d'observer. Nous avons tenté, à plusieurs reprises, de le réaliser sur d'autres lapins l'aide des mêmes cultures inoculées dans des conditions semblables; mais ces essais ont été infructueux. La plupart des animaux mouraient rapidement, emportés par une septicémie suraiguë; les autres ont fini par guérir, mais sans présenter de symptômes paralytiques. Nous ne saurions dire, en conséquence, pourquoi l'action des virus inoculés s'est exercée ici tout spécialement sur le système nerveux; tant il est vrai que, dans la lutte de l'organisme vivant contre l'assaut des bactéries pathogènes ou contre l'intoxication résultant des poisons solubles qu'elles sécrètent, il intervient des éléments complexes dont la nature et la valeur peuvent nous échapper fréquemment.

Quoi qu'il en soit, on ne saurait méconnaître les analogies étroites qui rapprochent cette maladie expérimentale du syndrome que Landry a décrit sous le nom de *paralysie ascendante* ou *centripète aiguë*[1]. Par son étiologie, son début, ses symptômes, l'extension rapide et progressive de la paralysie du train postérieur aux membres antérieurs, elle lui est tout à fait comparable. Et, de fait, cette même affection peut se présenter, chez l'homme, comme complication mortelle dans la convalescence du typhus abdominal. Sur les dix observations de Landry, deux reconnaissent ce processus infectieux pour origine, et d'autres exemples de ce genre ont été publiés[2].

Mais si ces divers cas de paralysie ascendante peuvent offrir une étiologie et une symptomatologie communes, il est singulier de voir, par contre, qu'ils ne procèdent pas toujours d'une seule et même altération anatomique du système nerveux. A cet égard, le fait expérimental que nous venons d'étudier s'écarte, par les lésions si notables constatées dans

1. O. Landry, *Note sur la paral. ascend. aiguë* (*Gaz. hebdom.*, 1859).
2. *Conf.* A. Pitres et L. Vaillard, *Contrib. à l'étude de la paral. ascend. aiguë* (*Arch. de physiol.*, 15 févr. 1887).

l'axe médullaire, de la plupart des observations recueillies en pathologie humaine. On sait, en effet, que l'empoisonnement typhoïdique respecte, le plus souvent, la moelle épinière et qu'il s'adresse, de préférence, aux nerfs périphériques dont il altère profondément la structure.

Dans l'observation citée de MM. Pitres et Vaillard, la moelle était intacte et la paralysie ascendante aiguë ne pouvait être rapportée qu'à la névrite périphérique. Enfin, l'examen histologique de cet axe pratiqué dans la paralysie de Landry par Eisenlohr, Leyden, Rosenthal, Bernhardt, Déjerine, etc., n'y a pas davantage révélé de lésions probantes.

Il ne semble pas, cependant, que l'on doive dénier une origine centrale à toute manifestation paralytique analogue. Il existe, en effet, un certain nombre d'exemples dans lesquels la maladie relevait d'une myélite transverse ou d'une myélite diffuse. Beau, Leudet, Nothnagel, Vulpian et, plus récemment, Mitchell, Nauwerck, Curschmann, etc., ont signalé des faits de myélite ascendante consécutive à l'empoisonnement typhoïdique. De plus, certaines paralysies de Landry produites par des infections non typhoïdiques, et souvent cryptogénétiques, ont également présenté des altérations manifestes de la moelle (Immermann, Klebs, Eisenlohr). Les recherches expérimentales de H. Roger, Bourges, Gilbert et Lion, plaident encore dans le même sens. Enfin, ce qui témoigne que l'action des bactéries pathogènes peut s'appesantir aussi bien sur le système nerveux central que sur l'ensemble des nerfs périphériques, c'est que l'un et l'autre systèmes peuvent être simultanément atteints chez le même individu atteint de paralysie aiguë. Dans un cas d'Eisenlohr[1], il existait à la fois des lésions névritiques et une myélite aiguë au niveau des 11e et 12e dorsales. Rappelons que, dans notre cas expérimental, la même dualité de lésions a été observée sous le microscope.

Il serait, sans doute, difficile de dire si les deux altérations nerveuses, centrale et périphérique, trouvées chez le lapin qui fait l'objet de cette observation, ont été contemporaines ou si

1. Eisenlohr, *Deutsch. med. Woch*,, n° 38, p. 841, 1890.

l'une d'elles a évolué avant l'autre. Les modifications si grandes de structure des éléments nobles de la moelle, surtout dans sa partie lombaire, mises en parallèle avec celles des nerfs des quatre membres, qui sont très marquées aussi, mais toutefois beaucoup moins généralisées, évoqueraient plutôt l'idée d'un processus initialement myélitique. Mais on ne peut, d'une manière absolue, faire fonds sur cette constatation.

Avant de terminer ces courtes réflexions, notons deux points particuliers qui semblent encore offrir un certain intérêt. C'est d'abord que les altérations anatomo-pathologiques constatées dans la moelle de ce lapin sont identiques à celles qui ont été décrites par M. Roger et par M. Bourges chez les animaux inoculés avec le streptocoque. Il en résulte donc que des infections microbiennes différentes peuvent aboutir à une même lésion des centres nerveux, aussi bien qu'elles se traduisent par un complexus symptomatique analogue.

En second lieu, la pathogénie de cette atrophie musculaire à marche progressive et mortelle, subordonnée elle-même à des lésions de poliomyélite aiguë, doit être rapportée ici non pas à l'influence directe et à la multiplication *in situ* des microbes inoculés, mais à un phénomène tardif d'intoxication par les poisons solubles sécrétés par ces mêmes germes. Dans notre cas, en effet, les recherches bactériologiques sont demeurées négatives : le bacille typhique et le microbe qui lui avait été associé à petite dose avaient disparu au moment de la mort. Dans les faits semblables, dont le domaine de l'observation clinique est assez fertile, chez l'homme, on ne saurait, dès lors, contester l'origine infectieuse de la maladie, même si l'examen bactériologique demeurait muet.

VII

CONTRIBUTION
AU DIAGNOSTIC DES TUMEURS CARDIAQUES PRIMITIVES
MYXOME DE L'OREILLETTE GAUCHE

Par M. le Dr **Léon BERTHENSON** de Saint-Pétersbourg.

(AVEC 1 FIGURE DANS LE TEXTE)

Les néoplasies du cœur, notamment les néoplasies primitives, sont tellement rares, qu'au chevet du malade, la possibilité de leur présence ne vient à l'idée de personne. Les symptômes morbides des tumeurs cardiaques n'ayant rien de bien accusé, ni de caractéristique, il n'est pas étonnant que ceux qui ont été à même de les observer au point de vue clinique et à l'autopsie, les mettent, vu l'impossibilité du diagnostic, en dehors de la clinique des maladies internes, pour les classer entièrement au nombre des observations anatomiques.

Suivant l'opinion du Dr Schrötter [1], il est impossible, au point où nous en sommes, de formuler un diagnostic, même dans les cas où tous les symptômes qui se présentent ne dépendent que de la tumeur, car ces symptômes ne diffèrent en rien des phénomènes causés par d'autres affections cardiaques, pouvant être confondues avec les néoplasies. Ce

1. SCHRÖTTER. *Die Lageveränderungen des Herzens und die Krankheiten des Herzfleisches.* (*Ziemssen's Handbuch der speciellen Pathologie und Therapie.* Band IV, 1879, Aufl. 2.)

n'est que dans les affections néoplasiques secondaires du cœur que le professeur Schrötter admet, rien que dans des cas exceptionnels, la possibilité d'un diagnostic plus ou moins vraisemblable.

Selon le Dr Eichhorst[1], les accès causés par ces néoplasies varient à un tel point, qu'il est fort douteux, qu'on puisse en reconnaître la nature, quand même il y aurait dans d'autres organes des tumeurs pouvant donner lieu à une invasion métastatique au cœur.

Oppolzer[2], Fh. V. Dusch[3], Friedreich[4], Kunze[5], Rosenbach[6], C. Paul[7], Byrom Bramwell[8], sont du même avis.

Parmi les cliniciens contemporains, il en est qui passent complètement sous silence les néoplasies du cœur, ainsi par exemple le Dr Fraentzel[9], dans ses excellentes leçons sur les maladies du cœur, se borne à une brève énumération des tumeurs qu'on trouve dans cet organe, tandis que Sansom[10] et Henri Huchard[11] ne les mentionnent pas du tout. Le Dr Fränkel[12], dans son travail sur un sarcome primitif du cœur, où il présente un tableau assez complet des tumeurs cardiaques primaires, publiés depuis 1870, remarque que la littérature de ces néoplasies, fort peu fournie du reste, ne nous offre qu'un certain nombre de faits anatomiques, classés

1. Eichhorst. *Handbuch der speciellen Pathologie und Therapie.* Bd I. Aufl. 4, p. 208, 1892.
2. Oppolzer. *Vorlesungen über die Krankheiten des Herzens und der Gefässe*, 1867, p. 254.
3. Th. v. Dusch. *Lehrbuch der Herzkrankheiten*, 1868, p. 168.
4. Friedreich. *Krankheiten des Herzens.* (*Handbuch der speciellen Pathologie und Therapie von Virchow.* Bd V, 2, Aufl. II. 1867, p. 192 et suiv.)
5. Kunze. *Lehrbuch der praktischen Medizin.* Bd I. Aufl. 2. 1873.
6. Rosenbach. *Herzkrankheiten.* (*Real-Encyclopedie der gesammten Heilkunde, herausgegeben von Eulenburg.* Bd VI, 1881.)
7. C. Paul. *Diagnostic et traitement des maladies du cœur.* Paris, 1883.
8. Byrom Bramwell. *Diseases of the heart and thoracic aorta.* Edinburgh, 1884. pp. 654-658.
9. O. Fraentzel. *Vorlesungen über die Krankheiten des Herzens.* 1891. I, p. 217.
10. E. Sansom. *The Diagnosis of diseases of the heart and thoracic aorta.* London, 1892.
11. Henri Huchard. *Traité clinique des maladies du cœur et des vaisseaux.* Paris, 1893.
12. E. Frænkel. *Festschrift zur Eröffnung des neuen allgemeinen Krankenhauses zu Hamburg.* — Eppendorf, 1889, p. 102.

parmi les raretés, tandis que les observations cliniques nous font absolument défaut.

Le cas que nous allons décrire n'enrichira guère, à notre grand regret, la littérature *clinique* des néoplasmes du cœur, mais en comparant les faits cliniques avec les résultats de l'autopsie, nous pourrons peut-être noter quelques symptômes caractérisant les néoplasies et pouvant servir, sinon à les diagnostiquer, du moins à éveiller des soupçons sur leur existence. Il s'agit d'une malade, atteinte d'un *myxome du cœur*, qui se trouvait à l'hôpital-baraques Rochdesstvensy, service de M[me] R. Pavlovsky, médecin. Le cas en question, après avoir donné lieu aux erreurs de diagnostic habituelles en pareille occasion, ne fut reconnu qu'à l'autopsie. Nous eûmes l'occasion, à titre de professeur à l'École des aides-médecins, de voir la malade et de formuler le diagnostic d'un anévrysme de la crosse de l'aorte. Ce sont justement les faits cliniques ayant amené cette erreur, qui peuvent, il nous semble, comme on verra plus loin, nous approcher du diagnostic exact.

Ainsi qu'il a été dit plus haut, nous n'avons vu la malade qu'une fois, quatre jours avant son décès (le 7 novembre), ce qui nous met dans la nécessité de joindre à nos propres observations les détails empruntés à l'exposé clinique du cours de la maladie, enregistré par M[me] Pavlovsky.

A. N..., femme âgée de 55 ans, est entrée dans le service de l'hôpital, salle 3, le 13 octobre 1892 (mariée, sans occupations déterminées, 14 couches normales, 2 avortements); jusqu'à l'âge de 50 ans elle a joui d'une santé excellente ; vers sa 51e année a été atteinte d'un rhumatisme articulaire aigu, mais dans une forme si légère, que la malade a pu se soigner en dehors de l'hôpital. A une époque qui date de trois ans, vers sa 52e année, la malade remarqua qu'elle avait parfois la respiration gênée à l'occasion de mouvements brusques, mais elle ne se soigna pas autrement. Au mois de mai de l'année 1892, au milieu d'une crise de dyspnée, accompagnée de palpitations, la malade fut prise d'un accès de faiblesse, et, c'est à l'accroissement de cette faiblesse que la malade dut entrer à l'hôpital.

Actuellement (le 7 novembre) l'examen clinique nous révèle les faits suivants : La malade est de taille et de constitution moyennes, sa face est d'une pâleur jaunâtre, boursouflée, légèrement tirée vers le côté gauche ; le nez et les lèvres sont quelque peu cyanosés. La malade est

à moitié couchée sur le dos, elle se plaint assez vivement, ses mouvements sont gênés, elle ne s'assied qu'avec peine, éprouvant une sensation de faiblesse extrême et des vertiges. Le tissu adipeux est fort développé, la nutrition affaiblie, les muqueuses sont d'un jaune pâle. Les poignets sont froids au toucher; œdème des malléoles et des jambes. Parésie des extrémités du côté droit, principalement du bras. La température est de 36°,7 ; le pouls radial, petit, faible et irrégulier (80 pulsations), d'une force égale des deux côtés, ne correspond pas entièrement à l'impulsion du cœur, fort affaiblie du reste. Les artères sont rigides. La pointe du cœur bat dans deux espaces intercostaux ; pulsation dans la région de l'épigastre. La matité précordiale est accrue dans les deux diamètres; à la pointe du cœur nous percevons un vague bruit de souffle au premier temps. Dans le deuxième espace intercostal droit, les sons de l'aorte sont sourds et manquent de netteté. A l'auscultation de l'artère pulmonaire, le second bruit est accentué. *Dans la région du manche du sternum, voussure plus fortement exprimée du côté gauche, s'étendant à 2 centimètres à droite et à 5 à 6 centimètres à gauche. Conformément à cette voussure, matité (particulièrement du côté gauche)*; à l'application de la main on perçoit un léger frémissement. La respiration, quelque peu accélérée, est parfaitement rythmique. L'inspiration paraît affaiblie dans les deux lobes inférieurs, ainsi que dans la région du lobe supérieur gauche. Dans la fosse sous-claviculaire gauche et plus bas, côtoyant le domaine de la voussure et de la matité, caractère tympanique du son. Petite toux sèche.

Le ventre est tendu, le foie augmenté de volume, légèrement douloureux à la pression. La densité de l'urine est supérieure à la normale, elle est riche en acide urique et contient un peu de *sang*.

Les plaintes de la malade se rapportent principalement à son extrême état de faiblesse, accompagné parfois de vertige, d'angoisse précordiale, d'oppression, de *frissons* et d'insomnie.

L'histoire de la maladie nous présente les faits suivants : Les premiers jours suivant son entrée à l'hôpital, la malade se plaignait presque continuellement de dyspnée, suivie de toux et de palpitations, atteignant parfois un degré de violence considérable. Plusieurs fois aussi la malade a été gênée par *des troubles de la déglutition*. Le 22 octobre, 9e jour à dater de son entrée à l'hôpital, à la suite d'un accès de dyspnée et de battements de cœur, la malade fut prise d'un violent *frisson, puis elle perdit connaissance*. Incontinent, il se produisit une *déviation du côté gauche du visage et un affaiblissement du bras droit;* la température s'éleva à 38°, les pulsations devinrent plus fréquentes (100), ainsi que les mouvements respiratoires (40). Cette crise amena avec elle un affaissement subit, l'action du cœur devint plus faible (les contractions du cœur parfois n'arrivaient plus jusqu'à l'artère radiale). La face ne se redressa qu'incomplètement, le mouvement et la sensibilité du bras droit furent diminués. Vers le 25 *octobre légère rémission de la maladie*,

mais dans les 24 heures suivantes les mêmes symptômes s'aggravèrent de nouveau, ainsi que les troubles de *déglutition*. Le 27 octobre apparurent les symptômes de *dyplopie*. Le 1[er] novembre nouvelle crise de palpitations et de dyspnée avec cyanose fortement accusée, abaissement de la température aux extrémités, affaiblissement considérable de l'action du cœur, *perte de connaissance, frisson prolongé et sueur froide*[1]; *ensuite parésie de la langue*. Le 3 novembre *nouvel accès*. A commencer du 4 novembre, état moitié comateux, la malade ne s'énonce qu'avec difficulté. Le 7 novembre *crachement de sang, présence de sang et de cylindres dans les urines*. Les trois jours suivants l'état de la malade ne fit qu'empirer; le 11 novembre, abolition complète de la connaissance et mort.

L'autopsie, pratiquée par le D[r] Bourtzeff, démontra les faits suivants :

La dure-mère est turgescente, la pie-mère infiltrée et anémiée, se détachant des hémisphères sans difficulté, l'espace sous-arachnoïdien contient un liquide séreux transparent. Les ventricules latéraux et le troisième ventricule sont le siège d'un exsudat également séreux.

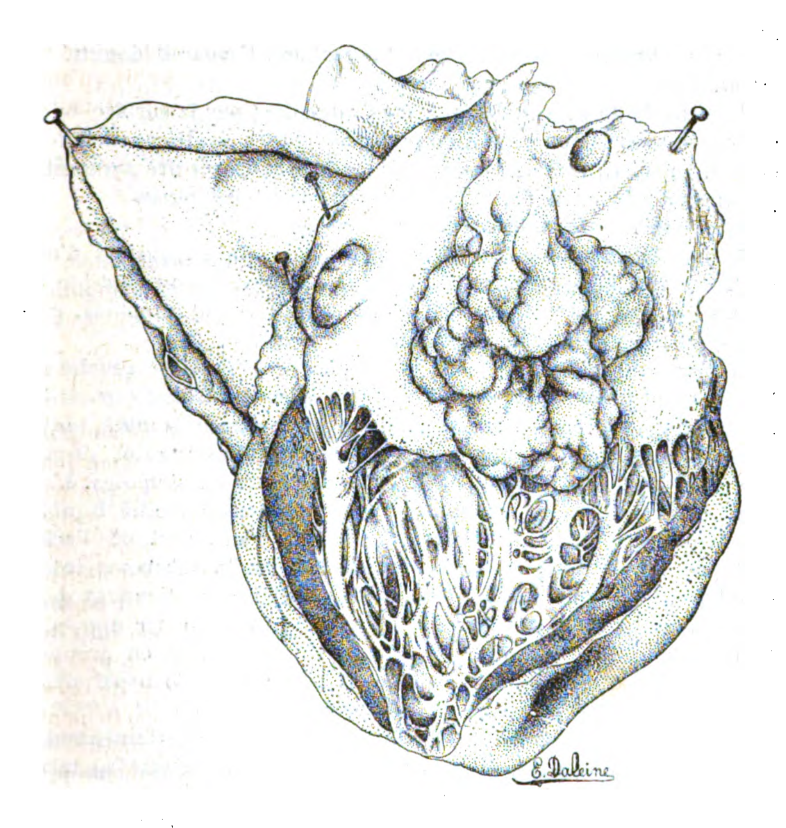
Le tissu cérébral est œdémateux et exsangue, les vaisseaux de la base du cerveau ne présentent aucune lésion.

Le sac du péricarde contient pareillement *une quantité notable d'un liquide séreux teinté de jaune*. Le cœur est hypertrophié, ses dimensions présentent 13 centim. de longueur, sur 13, 5 de largeur; ses parois contiennent des dépôts graisseux. A l'examen du cœur gauche, on constate *dans l'oreillette gauche la présence d'une tumeur de forme conique, composée de plusieurs cotylédons, dont la surface est couverte de granulations acineuses. Le tout ressemble à une grappe de raisin, dont la tige est implantée dans la paroi postérieure de l'oreillette gauche*. Les dimensions des acini varient depuis la grosseur d'un grain de lin, à celle d'un pois ordinaire. Les deux tiers supérieurs de la tumeur sont couverts de *membranes fibrineuses* d'un rouge foncé, qui se détachent assez facilement; le tiers inférieur est à moitié transparent, d'une couleur jaunâtre. La longueur et la largeur de la tige sont de 2 centim., la tumeur même présente 8 centim. de largeur (au milieu), sur 6 de longueur. Dans la position verticale du cœur, la néoplasie entre de tout son tiers inférieur par l'orifice auriculo-ventriculaire gauche, dans la cavité du ventricule gauche. Sur sa coupe, la substance néoplasique apparaît à demi transparente, d'une couleur jaune pâle, d'une consistance gélatineuse et tremblante. A l'insertion de la tumeur on remarque des îlots tachetés d'un rouge foncé. A l'orifice mitral les deux lames de la valvule, à l'insertion des piliers tendineux, sont légèrement épaissies. Les cavités de

1. Durant les frissons, la *température* s'élevait, mais d'une façon peu notable : une fois elle atteint 37°,7, et deux fois 38° C.

l'oreillette et du ventricule gauche sont dilatées. La paroi du ventricule gauche a 16 millimètres d'épaisseur.

Le cœur droit contient des caillots fibrineux d'une couleur rouge foncé ; les cavités du ventricule droit et de l'oreillette droite sont agrandies ; la valvule tricuspide est intacte ; l'épaisseur de la paroi du ventricule gauche est de 8 mm., dont deux reviennent à la couche



graisseuse périphérique. La tunique interne de l'aorte et de l'artère pulmonaire est parfaitement lisse ; leurs valvules sigmoïdes sont intactes ; ce n'est qu'à la naissance des artères de la crosse de l'aorte que la tunique interne, un peu épaissie, semble avoir subi la transformation fibrineuse. *L'aorte à son origine est légèrement ectasiée*, les muscles du cœur sont flasques et exsangues. Une certaine partie du poumon gauche est soudée au thorax par d'anciennes adhérences pleurales ; le tissu pulmonaire, sur sa coupe, est exsangue et contient *plusieurs foyers hémorrhagiques*, de la grosseur d'une noix, le reste du poumon

est parfaitement perméable à l'air. Le poumon *droit, dont le volume dépasse celui du poumon gauche*, est intact sur sa surface. Sur une coupe pratiquée dans son épaisseur, il contient pareillement plusieurs *foyers hémorrhagiques* de la grosseur d'une amande, disséminés çà et là. Dans les intervalles, la substance pulmonaire est anémique, le sommet et les bords antérieurs du poumon sont emphysémateux. Le foie est un peu augmenté de volume, congestionné, offrant partiellement un aspect granité. La vésicule biliaire est à moitié rempli d'une bile verdâtre et visqueuse. Le tissu pancréatique est anémique, l'appareil digestif est intact.

La capsule du rein se détache sans difficulté ; sur la surface de la substance corticale on remarque plusieurs petites cicatrices de forme étoilée. La substance corticale est pâle, elle est séparée des pyramides par une zone hyperémiée, riche en *hémorrhagies punctiformes*.

La muqueuse de la vessie urinaire est pâle.

La rate est volumineuse; engorgement de sa pulpe, qui est d'une couleur cerise foncée. On remarque une antéflexion considérable de la matrice, avec anémie de ses tissus. Les ovaires sont atrophiés, granulés, un peu pâles, résistants et fermes à la coupe.

A l'examen microscopique de la tumeur de l'oreillette gauche on trouve une grande variété de cellules; elles sont tantôt parfaitement rondes, lymphoïdes, présentant un protoplasma granulé, tantôt fusiformes ou étoilées (avec plusieurs ramifications); tantôt dispersées çà et là, tantôt formant des mailles par leurs anastomoses. L'espace intercellulaire est occupé par une substance à moitié liquide, transparente et homogène. Sous l'action de l'alcool et de l'acide acétique, un fin réseau fibrillaire apparaît dans la substance intercellulaire. Un certain nombre d'éléments cellulaires contiennent deux ou plusieurs noyaux, se colorant particulièrement bien par une solution d'éosine. Par endroits, ces cellules se rassemblent en groupes, ailleurs les cellules étoilées contiennent des vésicules transparentes : ce sont des cellules physaliphores, d'après Virchow.

En outre, la substance intercellulaire contient un certain nombre de vaisseaux capillaires, à parois minces, dont plusieurs se rattachent aux ramifications cellulaires, d'autres parcourent librement l'espace intercellulaire. Autour des vaisseaux un peu plus volumineux, on constate la présence d'un tissu fibrillaire serré. Il s'y trouve aussi des globules rouges, par groupes ou séparément. L'examen microscopique des différentes parties de la tumeur démontre la même structure dans toute son étendue ; la différence ne se borne qu'à la quantité, plus ou moins grande, des éléments cellulaires. A la coupe du pédicule et de la partie supérieure de la tumeur, ces éléments sont groupés d'une manière plus serrée, les cellules rondes et fusiformes y dominent, tandis que les éléments étoilés y sont plus rares et leurs ramifications moins étendues.

D'après les caractères microscopiques et les propriétés chimiques, la tumeur en question doit être classée parmi les néoplasies que, d'après Virchow, il est convenu de désigner sous le nom de *myxomes* et particulièrement, vu que les éléments cellulaires y dominent sur la substance intercellulaire, sous celui de *myxome cellulaire* (myxoma medullare).

Parmi les faits consignés dans l'exposé clinique et parmi les symptômes notés durant le cours de la maladie, il en est qui ont particulièrement servi à formuler le diagnostic d'anévrysme de la crosse de l'aorte.

Ce sont précisément la *voussure et la matité dans la région de la crosse de l'aorte, la compression du lobe supérieur du poumon gauche, les troubles de la déglutition, ainsi que les symptômes d'embolie réitérée* (cerveau, reins, poumons), qui nous ont conduit à admettre l'existence d'un anévrysme, malgré l'absence de plusieurs symptômes qui ordinairement caractérisent l'ectasie partielle de l'aorte; le caractère même du pouls, qui aurait dû faire soupçonner un rétrécissement de l'orifice auriculo-ventriculaire gauche (l'orifice en question était effectivement rétréci ou plutôt bouché par la tumeur, partant de l'oreillette), ne pouvait nous amener à un autre diagnostic. La faiblesse et la petitesse du pouls, ainsi que la disproportion de la vigueur des pulsations avec l'impulsion du cœur, ne nous semblaient pas en contradiction avec les symptômes propres à l'anévrysme. Cette faiblesse pouvait parfaitement bien être expliquée par un rétrécissement de l'orifice aortique, accompagnant l'anévrysme, et cela d'autant plus facilement que le ventricule gauche, du vivant de la malade, était augmenté de volume. Pourtant, de l'opposition des résultats de l'autopsie avec faits cliniques nous arrivons à conclure que les phénomènes observés au chevet de la malade pouvaient parfaitement être expliqués par une néoplasie de l'oreillette gauche. La matité à gauche du sternum, la compression du poumon gauche et de l'œsophage étaient causées, si ce n'est par la tumeur même, vu l'insuffisance de son volume, en tout cas par les troubles de circulation venant à sa suite : obturation de l'orifice auriculo-

ventriculaire gauche, suivie de stase sanguine, et dilatation par épanchement dans le péricarde.

Les embolies provenaient de la formation continuelle de couches fibrineuses sur la surface de la tumeur.

L'absence de données dans le procès-verbal de l'autopsie, concernant les embolies au cerveau, ne les exclut en aucune façon, les faits cliniques ayant démontré indubitalement leur présence du vivant de la malade. Quant aux infarctus du poumon (hémoptysie) et des reins (urines sanguinolentes), nous voyons qu'ils ont été constatés à l'autopsie.

L'étude approfondie des cas de néoplasies cardiaques, décrits de la manière la plus circonstanciée sous le rapport clinique, ainsi que l'appréciation du cas rapporté par nous, nous mène à croire qu'une *négation absolue* de la possibilité du diagnostic en question pourrait bien manquer de fondement.

Le Dr Bodenheimer[1], dans son travail sur un cas de sarcome primitif du cœur (de la clinique du professeur Biermer), traite la question du diagnostic avec le moins de scepticisme. S'appuyant sur les données de la littérature et sur ses propres observations (Biermer sans préciser la nature de la tumeur ne fit qu'en indiquer le siège, en disant « qu'elle était au cœur »), Bodenheimer énonce l'opinion suivante :

« La symptomatologie des tumeurs cardiaques est, jusqu'à présent, un vaste champ ouvert aux investigations, grâce à l'insuffisance d'observations cliniques plus ou moins détaillées. » « C'est l'avis de la majorité des cliniciens,... mais cet avis se trouve en contradiction avec le résultat de l'étude des cas connus. En omettant les observations où de vastes lésions des autres organes voilaient le tableau clinique, et ne nous arrêtant qu'aux tumeurs notoirement primaires du cœur, nous arrivons à distinguer certains symptômes qui dépendent effectivement de ces lésions.

« Premièrement, les symptômes cardiaques : *douleur à la région du cœur*, *palpitations*, *sentiment d'oppression*, *angoisse précordiale*. Le choc précordial, souvent très faible, est

1. Bodenheimer. *Beitrag zur Pathologie der krebsartigen Neubildungen am Herzen. Inaugural-Dissertation.* Bern, 1865.

étalé, ce qui dépend dans la majorité des cas d'un épanchement au péricarde; la matité précordiale est parfois accrue, parfois elle ne l'est pas, la région de la matité répondant à l'étendue de l'épanchement au péricarde, ou à la dilatation des cavités du cœur. Quelquefois l'*auscultation* ne fait rien entendre, sinon les bruits du cœur sont sourds, rarement accompagnés des bruits de souffle. Le pouls varie infiniment, généralement il est faible. »

« Autres symptômes : *dyspnée considérable*, *toux* sèche, ou suivie d'une expectoration plus ou moins abondante; puis, *les symptômes d'embolie des poumons*, *la cyanose*, *l'œdème périphérique*, *les exsudats* occupant diverses cavités séreuses, les vertiges, les syncopes ; par moments *l'abolition complète de la connaissance*, *l'albumine dans les urines*. Les symptômes que nous venons d'énumérer s'observent *continuellement*, ou ne font qu'apparaître *de temps à autre*. »

Bodenheimer, faisant le total des faits cliniques énoncés plus haut, arrive pourtant à conclure, que « *les symptômes des tumeurs cardiaques ne présentent rien de bien précis*, *ni de déterminé*, *et qu'ils dépendent de la dimension de la tumeur*. Si la tumeur occupe une position qui n'entrave pas l'action du cœur, elle ne provoque aucun phénomène morbide[1]. Si, au contraire, elle arrive à oblitérer les orifices cardiaques, surviennent les symptômes de rétrécissement de ces orifices; en empêchant le jeu des valvules, la tumeur les rend insuffisantes à obturer tel ou tel orifice. Les symptômes uniquement constants (s'il s'en trouve) sont ceux de troubles mécaniques dans la *circulation veineuse*. »

Finalement, Bodenheimer n'admet la possibilité du diagnostic « dans le cas où les symptômes sont peu déterminés », que par voie d'exclusion. Considérant la rareté des néoplasies du cœur, nous sommes toujours portés à en oublier la possibilité partout où les symptômes morbides nous peuvent faire vraisemblablement supposer une autre lésion cardiaque; si néanmoins une appréciation consciencieuse de ces symp-

1. Naturellement, un cas semblable ne peut jamais servir d'objet aux observations cliniques.

tômes n'admet aucun diagnostic de ce genre, nous pouvons supposer la présence d'une tumeur.

Les faits cliniques, pouvant indiquer la présence d'une tumeur, notés par Bodenheimer, sont d'autant plus importants, qu'ils se répètent plus souvent qu'on ne les signale. A l'autopsie, on découvre la présence inattendue d'une néoplasie du cœur, mais on constate aussi parfois des indices, ayant été omis par le praticien du vivant du sujet, qui auraient dû le guider dans cette direction. A l'appui de cette assertion, nous pouvons citer le cas rapporté par Virchow[1].

A l'autopsie d'un homme âgé de 27 ans (mort à la suite d'une péritonite avec épanchement), Virchow a pu constater dans l'oreillette gauche du cœur, au-dessus de l'insertion de la lame antérieure de la valvule bicuspide, un *myxome*, formé de plusieurs cotylédons, dont la grosseur dépassait celle d'un œuf de pigeon, et oblitérant presque complètement l'orifice auriculo-ventriculaire gauche. Cette néoplasie, dont la tige avait un demi-centimètre d'épaisseur, se terminait par une nodosité compacte, servant de point de départ à un caillot. Ce dernier présentait une dimension de 4 centimètres dans les deux directions, d'un centim. et demi à la base et s'étendait jusqu'à la pointe du cœur; en outre, il a été trouvé de nombreux foyers hémorrhagiques dans les organes suivants :

1° Foyer de ramollissement jaune dans l'hémisphère droit du cerveau, accompagné de méningite fibrineuse. 2° Dans la rate : foyers disséminés de nécrose, perforés sur certains points (de là la péritonite). 3° Embolies des reins. 4° Foyers hémorrhagiques dans la sous-muqueuse des intestins, de la grandeur d'un grain de millet à celle d'un noyau de cerise.

Dans sa description, Virchow ne fait aucune mention des données cliniques, et Fränkel[2], dans son travail, que nous avons déjà cité, fait remarquer que, d'après Virchow, la tumeur ne fut découverte qu'accidentellement et que, par conséquent, les symptômes morbides ont passé inaperçus. Évi-

1. Virchow. *Bericht über das Leichenhaus des Charité-Krankenhauses für das Jahr* 1879. *Charité-Annalen*, 1881, p. 663.
2. Frænkel, *l. c.*

demment les résultats de l'autopsie dénotent un certain dédain des faits cliniques, car il est inadmissible que des embolies aussi répandues que celles qui ont été constatées par Virchow à la section, n'aient amené des troubles graves dans l'état du malade!

Notre cas, il nous semble, rappelle celui de Virchow, non seulement par la structure pareille du tissu néoplasique et sa localisation, mais encore par les symptômes cliniques, notamment par les embolies réitérées qui, dans notre cas, ont été constatées du vivant de la malade. *Ce sont ces embolies qui, parmi les autres symptômes, ont simulé un anévrysme et qui nous ont principalement guidé vers cette hypothèse; ces embolies constituent, selon moi, un indice important, pouvant servir au diagnostic des tumeurs intracavitaires du cœur.* En nous tenant rigoureusement au principe, qui nous enseigne à diagnostiquer la maladie, dans sa forme la plus simple et la plus connue, sans aller chercher les raretés, nous nous sommes arrêtés à supposer un anévrysme. Néanmoins, à présent, après l'autopsie, nous nous voyons obligés de reconnaître que le diagnostic, fort admissible du reste, n'était pas suffisamment fondé; et nous ne pouvons nous défendre de l'idée que si un cas pareil se représentait, nous nous serions du moins abstenus, après cette expérience, de préciser aussi nettement le diagnostic, et aurions peut-être même soupçonné l'existence d'une tumeur cardiaque.

Loin de nous l'idée d'ériger les *embolies* en symptôme pathognomonique des tumeurs cardiaques (nous les reconnaissons parfaitement comme appartenant aussi à l'anévrysme et à l'endocardite), mais nous admettons néanmoins que, dans les cas où le tableau clinique de la maladie est vague et présente des écarts inexplicables du type normal, *ces embolies peuvent donner l'idée d'une tumeur cardiaque, particulièrement d'une tumeur intracavitaire.*

Cette valeur diagnostique des embolies dans les cas de tumeurs cardiaques n'est indiquée nulle part. Ely, dans sa thèse, ne les mentionne qu'en passant[1].

1. Ely. Contribution à l'étude des tumeurs néoplasiques développées dans le cœur. Thèse. Paris, 1874, p. 40.

A. Pic et J. Bret[1] déclarent que « les embolies, qui ont parfois été signalées (Da Costa[2]), n'ont d'ailleurs rien de caractéristique ».

Eichhorst (*l. c.*), le seul auteur ayant rassemblé dans son manuel tous les symptômes propres aux néoplasies du cœur, place les embolies dans leur nombre. En énumérant ces symptômes, il ajoute, entre autres, que les particules de la néoplasie se détachent et se transportent au cerveau, aux poumons, etc., en y provoquant des lésions emboliques[3].

En comparant le cas rapporté par nous à d'autres cas semblables, nous trouvons, outre les embolies, une grande similitude du tableau clinique; c'est surtout le cas du Dr Bodenheimer[4], qui a pu également observer chez son malade un état de faiblesse, de dyspnée et d'oppression, ainsi que des syncopes et des pertes de connaissance momentanées, qui est semblable au nôtre.

Ce ne sont, il est vrai, que des symptômes bien vagues, qui appartiennent également à toute une série des maladies du cœur et des vaisseaux, et leur valeur de diagnostic est fort problématique; mais quand ces symptômes sont accompagnés d'embolies d'origine, pour ainsi dire, obscure, ils peuvent pareillement parler en faveur d'une néoplasie. Considérant la rareté des tumeurs cardiaques et la diversité des phénomènes morbides qui les accompagnent, vagues, indéterminés et ayant rapport à toute une série de lésions cardiaques, toutes les indications sont d'un grand intérêt, même celles qui ne servent qu'indirectement au diagnostic. C'est précisément sous ce rapport que les observations suivantes d'Ely[5], de Bodenheimer et de Fränkel ont une certaine valeur.

1. A. Pic et J. Bret. Contribution à l'étude du cancer secondaire du cœur. *Revue de médecine*, 1891, p. 1025.
2. Da Costa. *Cerebral embolism with cancer of the heart. Philadelphia medical Times*, 1878.
3. Il a été omis dans cette dernière indication le cas d'embolie le plus fréquent: celui où le caillot se détache des couches fibrineuses recouvrant la néoplasie.
4. R. Bodenheimer, *l. c.*
5. Ely, *l. c.*, p. 39.

D'après Ely : « La néoplasie est située le plus souvent dans la substance musculaire, respectant les valvules et le pourtour des orifices, d'où la rareté des bruits de souffle. Les symptômes sont surtout les symptômes diffus et obscurs de la myocardite. »

Les faits cliniques, consignés dans des travaux plus récents, ne confirment pas l'opinion énoncée par Ely en ce qui concerne la fréquence des tumeurs intrapariétales; bien au contraire, ce sont les tumeurs intracavitaires qui dominent [1], mais ses remarques sur les bruits de souffle sont également applicables dans ces derniers cas.

En occupant une certaine partie de la cavité et en oblitérant les orifices cardiaques, les tumeurs intra-cavitaires peuvent provoquer des bruits de souffle, mais *ces bruits ne peuvent être perçus aussi nettement que dans les cas de vices cardiaques ou de l'inflammation de l'endocarde; ils peuvent manquer tout à fait, ils peuvent, ce qui plus est, apparaître ou disparaître, augmenter ou diminuer, selon la position de la tumeur.*

Ainsi, dans notre cas le bruit de souffle systolique était très faible, et parfois tout à fait imperceptible.

Bodenheimer [2] appelle l'attention des cliniciens *sur la facilité relative du diagnostic des néoplasies du cœur droit*, par rapport à la rareté des vices du cœur droit, dont les symptômes, dans certains cas, peuvent plutôt témoigner en faveur d'une tumeur que d'un vice cardiaque. Cette remarque est d'autant plus fondée, que les néoplasies du cœur droit et du cœur gauche sont également fréquentes.

Fränkel [3] ayant pu constater, à l'occasion d'un sarcome

1. Jürgens (*Zur Casuistik der primären Herzgeschwülste, Berliner klinische Wochenschrift*, 1891, n° 42, p. 103) divise les tumeurs cardiaques en trois groupes : tumeurs *péricardiques*, *intrapariétales ou mésocardiques* et tumeurs *endocardiques*. Il nous semblerait plus rationnel, au point de vue clinique, de classer les néoplasies en *intra et extracavitaires*. De cette manière, on devrait placer au nombre des premières les néoplasies pouvant faire jaillir dans les cavités du cœur, au nombre des secondes les tumeurs purement intrapariétales et péricardiques. Parmi les cas à nous connus, il y en avait 22 *intra et 4 extracavitaires*.

2. Bodenheimer, *l. c.*, p. 46.

3. Frænkel, *l. c.*, p. 107.

primitif de l'oreillette gauche, un épanchement considérable dans le péricarde, insiste particulièrement *sur la valeur diagnostique de la présence du sang dans cet épanchement, et d'un rapide renouvellement de l'exsudat après la ponction.* D'après son avis, à l'exception du scorbut et de la tuberculose, *l'épanchement ne contient du sang que dans les cas de néoplasies malignes du cœur* [1].

Fränkel, en 1889, dans son travail déjà cité, énumère dix-sept cas de tumeurs cardiaques primitives, publiées depuis 1870. Il faut ajouter au *tableau de Fränkel* treize cas, dont *huit ont été publiés avant* 1870 [2], ensuite les *quatre cas appartenant à Jürgens* [3], et finalement *le cas rapporté par nous.*

De cette façon, le chiffre total des tumeurs cardiaques, authentiquement primitives, atteint celui de trente.

Dans le traité de A. Pic et J. Bret [4] nous avons trouvé un cas, décrit par Byrom Bramwell [5], de tumeur cardiaque soi-disant primitive; de plus, au dire de l'auteur lui-même [6], la tumeur en question n'était qu'une néoplasie secondaire.

1. Byrom Bramwell, *Diseases of the heart and thoracic aorta*, 1884, (p. 655), pense que les végétations sarcomateuses de la surface du cœur provoquent l'inflammation du péricarde moins souvent que les végétations cancéreuses.

2. Ces huit cas sont :

I. Andral. Tumeur s'étendant de la pointe du ventricule à la base du cœur et formée par la matière dite encéphaloïde. Aucune autre lésion. (Cité par Ely (p. 16) d'après Andral. *Précis d'anatomie path.*, t. II, p. 327. Paris 1829.)

II. Luschka. *Fibroid im Herzfleisch. Virchow's Archiv.* Band X, p. 353. 1855.

III. Albers. *Faseriges Lipom im Herzfleisch. Virchow's Archiv*, Band X, p. 215, 1856.

IV. Locher. A la pointe du ventricule droit, tumeur bosselée, implantée dans l'épaisseur des muscles. Squirrhe du cœur. (Cité par Ely : Locher. *Zur Lehre vom Herzen*. Erlangen, 1860.)

V. Kottmeier. *Fibröse Neubildung im Herzen. Arch. für path. Anatomie und Physiologie.* Bd XIII, p. 434, 1862.

VI. Bodenheimer. *Primäres Sarcom des Herzens. Beitrag zur Pathologie der krebsartigen Neubildungen am Herzen*, 1865.

VII. H. Prudhomme. Observation d'insuffisance aortique, causée par une végétation cancéreuse mélanée, émergeant du milieu du ventricule gauche, adhérant et perforant deux valvules sigmoïdes. (Cité par Ely, *l. c.*, d'après la *Gazette des hôpitaux*, 1867.)

VIII. Lorne. *Myxome. Bull. de la Société anatomique de Paris*, 1869.

3. Juergens, *l. c.*

4. A. Pic et J. Bret, *l. c.*, p. 1024.

5. Byrom Bramwell. *British medical Journal*, 30 octobre 1875 (d'après Pic et Bret).

6. Byrom Bramwell. *Diseases of the heart and thoracic aorta*, 1884, p. 655.

A. Pic et J. Bret[1], en citant plusieurs auteurs, ayant décrit des cas de tumeurs cardiaques, ajoutent qu'ils ne peuvent préciser, d'après de courts résumés, si ces néoplasies étaient primaires ou bien secondaires. Voici les noms de ces auteurs : Da Costa[2], Hermann[3], Ingram[4], Gross[5], Roberts[6], Virchow[7], et Weiss[8].

D'après leur structure anatomique, les trente cas de tumeurs authentiques primitives peuvent être répartis de la manière suivante : *sarcomes*, neuf (dont cinq vrais, trois fibrosarcomes et un myxosarcome) ; *myxomes* (notre cas ci-inclus), sept (dont quatre vrais et trois fibromyxomes) ; *fibromes*, six ; *gommes syphylitiques*[9], deux ; *tumeurs cancéreuses*, trois ; *lipomes*, deux ; *tumeurs cystiques*, un.

Quant *au siège de la tumeur*[10], voici le résultat de nos recherches : sept fois elle occupait l'*oreillette droite*, trois fois le *ventricule droit*[11], sept fois l'*oreillette gauche*, cinq fois le *ventricule gauche*, quatre fois les tumeurs étaient implantées *dans la cloison* : deux fois dans la partie qui divise les oreillettes et deux fois dans la cloison des ventricules.

Quant à l'âge des malades, les chiffres ne présentent rien de particulier. Sur les dix-neuf cas où l'âge est marqué, nous trouvons deux enfants de trois à dix mois, trois sujets entre dix-huit et dix-neuf ans; quatre de vingt-quatre à vingt-

1. A. Pic et J. Bret, *l. c.*, p. 1023.
2. Da Costa, *l. c.*
3. Hermann. *Herz mit seltener Entwickelung von Carcinom. St. Petersburg. med. Wochenschrift*, 1879.
4. Ingram. *Cancerous heart. Symptomes anginae pectoris. Transact of pathol. Society*, Philadelphia, 1879.
5. Gross. *Recurrent roundcelled sarcome of the heart. Transactions of path. Society*. Philadelphia, 1880.
6. Roberts. *Tumor of the heart. Coll. Phys.* Philadelphia, 1881.
7. Virchow. *Herztumor. Abhandl. der Physiol. med. Gesellschaft.* Würzburg, 1882.
8. Weiss. *Un caso di sarcoma del cuore. Gazz. med. ital. prov. venet.* Padova, 1880. (Le cas de Weiss est un cas de tumeur primitive, mentionné par Fränkel. L. B.)
9. Il n'est peut-être pas très rationnel, à notre avis, de placer les néoplasies dues à la syphilis au nombre des tumeurs cardiaques primaires.
10. Ceci ne se rapporte qu'à 26 cas sur 30 ; le siège des 4 autres étant mal indiqué.
11. D'après Fränkel et Bodenheimer, le *ventricule gauche* semble être moins disposé à servir de siège aux néoplasies cardiaques *primitives* et, par contre, être un endroit de prédilection pour tumeurs *métastatiques*.

sept ans, trois de trente-six à trente-sept, un de quarante, quatre de cinquante à soixante et finalement deux personnes âgées de quatre-vingts ans.

Quant au *sexe* des personnes malades, voici ce que nous avons recueilli. Sur les vingt cas où nous avons pu trouver des indications sur le sexe des malades, il y en avait *onze chez l'homme*, et *neuf chez la femme*.

D'après la statistique de Fränkel, qui indique sur un total de dix-sept cas dix femmes, il s'ensuivrait, au dire de l'auteur, que le sexe féminin serait plus prédisposé aux tumeurs cardiaques primitives; mais les chiffres recueillis par nous (sur vingt cas, onze chez l'homme et neuf chez la femme) ne confirment pas la conclusion du Dr Fränkel.

LITTÉRATURE SPÉCIALE DES NÉOPLASIES DU CŒUR DEPUIS L'ANNÉE 1865.

R. Bodenheimer. Beitrag zur Pathologie der krebsartigen Neubildungen amerzen. *Dissert.* Bern, 1865. — J. Bucquoy. Cancer du cœur chez une jeune fille. *Bulletin de la Soc. médicale des hôpitaux.* 2e série, t. III, p. 346, 1866. — Lorne. Myxome. *Bullet. de la Société anat. de Paris*, p. 47, 1869. — Ducastel. Cancer du cœur avec cancer du foie. *Bullet. de la Société anat. de Paris*, p. 47, 1869. — Hottenroth. Einige Fälle von Sarcoma und Krebs des Herzens. *Dissert.* Leipzig, 1870. — Moxon. Hydatide of the heart. *Transact. of path. Society*, XXI, p. 99, 1871. — Wagstaffe, Fibrous tumour of the heart, *ibid.* XXII, p. 121, 1871. — Curtis. *Archives de physiol.*, IV, 2, p. 262, 1872. — Ely. Contribution à l'étude des tumeurs néoplasiques du cœur. Thèse Paris, 1874. — Burney Yeo. Case of cardiac tumour. *Transact. of pathol. Society.* XXVI, p. 52, 1875. — Byrom Bramwell. *British medic. Journal*, 30 octobre 1875. — Wiegand. Zur Casuistik der primären Neubildungen im Herzen. *Petersb. med. Wochenschrift*, n° 19, 1876. — Birsch-Hirschfeld. *Lehrbuch der pathol. Anatomie*, p. 360, 1877. — Da Costa. Cerebral embolism with cancer of the heart. *Philadelphia medical Times*, 1878. — Salvioli. *Rivista clin. di Bologna*, n° 10, 1878. — Ouskow. Cancer du rein et du cœur. *Bulletins des médecins de la marine à Kronstadt*, 1878-1879 (publication russe). — Hermann. *St Petersburger med. Zeitschrift*, 1879. — Ingram. Cancerous heart. *Transact. of pathol. Society.* Philadelphia, 1879. — Gross. Recurrent roundcelled sarcoma of the heart. *Transactions of path. Society.*

Philadelphia, 1880. — WEISS. *Gazz. med. ital. provin. venet.*, XXIII, 1880. — CACCIOLA. Un caso di epithelioma del cuore. *Annali univers. di med. e chir.* Milano, 1880. — BARTHÉLEMY. *Progrès médical*, 1880. — ZANDER. Fibrom des Herzens. *Virchow's Archiv*, XXX, p. 507, 1880. — BOSTRÖM. *Sitzungsber. der Erlang. physikal.-med. Gesellsch.* Juli 1880. — ROBERTS. Tumour of the heart. *Coll. of phys.* Philadelphia. 1881. — VIRCHOW. Bericht über das Leichenhaus des Charité-krankenhauses für das Jahr 1879. *Charité-Annalen*, 1881. — GIRODE. *Bullet. de la Société anat. de Paris*, 1885. — WALDVOGEL. Ein Fibrom des Herzens. *Dissert.* Göttingen, 1885. — NORMAN MOORE. *Society pathol. of London.* January 1886. — MARTINOTTI. Contribuzione allo studio dei tumori del cuore. *Gazz. delle clin.* Sem. I, 1886. — BANTI. Lipoma primitivo del cuore. *Lo Speriment.* Settemb. 1886. — GUTTMANN. *Berliner Klin. Wochenschrift*, p. 15, 1889. — FRÆNKEL. Ein Fall von primärem Sarcom des Herzens. *Festschrift zur Eröffnung des Krankenhauses zu Hamburg.* Eppendorf, 1889. — A. PIC ET J. BRET. Cancer secondaire du cœur. *Revue de médecine*, n° 12, p. 1022, 1891. — CZAPEK. Zur pathol. Anatomie der primären Herzgeschwülste. *Prag. Med. Wochenschrift*, 1891. — JUERGENS. Zur Casuistik der primären Herzgeschwülste. *Berliner klinische Wochenschrift*, n° 42, p. 1031, 1891.

VIII

MALADIE DE BASEDOW ET TABES

OBSERVATION AVEC AUTOPSIE

Par MM. **A. JOFFROY** et **Ch. ACHARD.**

La maladie de Basedow a été depuis quelques années l'objet de nombreux travaux particulièrement intéressants. Parmi les questions soulevées dans ces recherches et encore aujourd'hui en litige, nous en envisagerons deux, à la discussion desquelles le fait que nous allons rapporter vient fournir un appoint.

D'abord, pour ce qui est de la pathogénie, nous rappellerons qu'à la théorie qui place le point de départ de la maladie exclusivement dans le système nerveux, on a tenté d'en substituer une autre qui ne considère les symptômes nerveux que comme secondaires, et fait du corps thyroïde l'origine des accidents.

Möbius[1], puis J. Renaut (de Lyon)[2] et l'un de nous[3] ont surtout cherché à faire prévaloir cette opinion.

D'autre part, la discussion est encore ouverte sur les rapports de la maladie de Basedow avec le tabes. Cette question a été posée simultanément, à la Société médicale des hôpitaux, dans deux communications faites le 14 décembre 1888.

1. Möbius, *Schmidt's Jahrb.* Bd CCX, s. 237, 15 Juli 1886. — *Centr.-Bl. f. Nervenheilkunde*, X, 8, 1887. — *Deutsche Zeitschr. f. Nervenheilk.*, 1891, Bd I, p. 400.
2. Renaut, *in* Thèse de Bertoye (Lyon, 1888).
3. Joffroy, *Union médicale*, 1892, p. 637.

M. Barié rapporta une observation montrant les signes de tabes combinés à ceux du goître exophtalmique, et l'un de nous cita sept cas de cette même association[1]. Si l'accord se fit aussitôt sur la question de fait, c'est-à-dire sur la coexistence possible des symptômes du tabes et du tableau clinique de la maladie de Basedow, il n'en fut pas de même pour la question d'interprétation. M. Barié admit que les signes du goître exophtalmique en pareil cas relèvent du tabes, qu'il s'agit d'une maladie de Basedow symptomatique, que d'ailleurs la maladie de Basedow n'est qu'un syndrome et qu'elle peut prendre rang parmi les troubles bulbo-protubérantiels de nature tabétique.

L'un de nous soutint, en opposition avec cette théorie, qu'il s'agit simplement d'une association de deux maladies distinctes, sans qu'on puisse néanmoins considérer cette coïncidence comme purement fortuite, puisqu'il est de notion vulgaire que de telles associations sont communes en pathologie nerveuse. En particulier le tabes et le goître exophtalmique sont fréquemment réunis à l'hystérie; le goître exophthalmique est parfois combiné à diverses formes de vésanies; nous avons rapporté nous-mêmes, dans ces *Archives*, un cas où il s'était surajouté à une syringomyélie[2].

Cette manière de voir a été adoptée depuis lors par M. Charcot[3] dans ses leçons et par M. Ballet[4] dans une communication à la Société médicale des hôpitaux. Mais jusqu'ici la discussion n'a été portée que sur le terrain de la clinique, car si M. Marie a exposé la question[5] en 1891 et parlé d'une autopsie qu'il a pu faire, il n'a pu en tirer aucune déduction, l'examen microscopique du bulbe n'étant pas encore fait à l'époque de la publication de son livre.

Le fait que nous publions aujourd'hui va donc fournir à la

1. E. Barié, Tabes dorsal et goître exophtalmique. *Bull. et mém. de la Soc. méd. des hôpitaux*, 14 décembre 1888, p. 503. — A. Joffroy, Des rapports de l'ataxie locomotrice progressive et du goître exophtalmique, *Ibid.*, p. 514.

2. A. Joffroy et Ch. Achard, Syringomyélie non gliomateuse associée à la maladie de Basedow. *Arch. de méd. expérimentale*, 1er janvier 1891, p. 90.

3. Charcot, *Leçons du mardi*, t. II, p. 243.

4. G. Ballet, Des rapports de l'ataxie locomotrice et du goître exophtalmique. *Bull. et mém. de la Soc. méd. des hôpitaux*, 8 février 1889, p. 76.

5. Pierre Marie, *Leçons sur les maladies de la moelle*, 1892, p. 287.

discussion ses premiers arguments d'ordre anatomique. Il s'agit de l'autopsie de la première observation citée par l'un de nous, en 1888, à la Société médicale des hôpitaux.

Clémentine B..., âgée de 49 ans, entrée le 29 mars 1885, salle Rostan, n° 23, dans le service de M. Joffroy à la Salpêtrière.

Antécédents : Pas d'hérédité nerveuse avérée. Variole à 8 ans; gourme dans l'enfance. Caractère nerveux, impressionnable et irascible. Pas de traces de syphilis.

Le 21 novembre 1879, étant en pleine période menstruelle, elle fut désagréablement impressionnée, dit-elle, par une affaire de famille : elle perdit connaissance, tomba, et eut une épistaxis très abondante. Portée dans son lit, elle y resta couchée plusieurs jours en proie à une grande surexcitation, et éprouvant de violentes douleurs dans la région lombaire. Vers la fin de la première semaine, elle remarqua quelques troubles de la marche : une nuit, s'étant levée pour uriner, elle ne put se tenir sur ses jambes et dut demander du secours pour remonter dans son lit. A partir de ce moment, elle fut dans l'impossibilité de marcher la nuit, mais ces troubles disparaissaient dès que cessait l'obscurité. Au bout d'une quinzaine de jours, elle s'aperçut pour la première fois que ses yeux étaient gros et sortaient de l'orbite, mais cette exophtalmie se serait développée tout de suite après la perte de connaissance, d'après le dire d'une de ses amies présente à l'accident.

C'est trois mois plus tard que survinrent les premières douleurs, sous forme d'élancements fulgurants et de piqûres, siégeant dans les membres inférieurs, revenant par crises assez régulièrement aux époques menstruelles. En même temps, le globe oculaire droit s'est dévié en dehors, sans diplopie; mais la vue s'est un peu affaiblie de ce côté.

État stationnaire jusqu'en 1884.

Vers la fin de 1884, une arthropathie se développa au genou gauche, sans douleurs ni même de troubles fonctionnels, car la malade a continué à se lever et à marcher. A la même époque, apparurent des crises gastriques qui revinrent irrégulièrement à des intervalles de quatre à huit semaines environ et qui atteignirent parfois une intensité extrême.

État de la malade en 1885. — Aux membres inférieurs, incoordination motrice considérable, augmentée par l'occlusion des yeux et plus prononcée du côté gauche. Abolition de la notion de position. Sensibilité tactile émoussée; retard de perception sur la face externe des deux jambes. Le froid est vivement senti à la face interne des cuisses. Les sensations de pression sont conservées et la malade sent la résistance du sol. Abolition des réflexes. Pas d'atrophie musculaire, ni de troubles trophiques de la peau. Le genou gauche, siège de l'arthropathie, est très déformé et gonflé : sa circonférence est de 31 centimètres et demi au lieu de 21 et demi du côté sain. Il est distendu par un épan-

chement abondant; le tibia est légèrement subluxé en arrière; le condyle interne est usé; on sent de nombreux corps étrangers.

Pas de troubles des sphincters.

Rien aux membres supérieurs et à la face, si ce n'est aux yeux du strabisme externe et une exophtalmie très accusée. La pupille droite est rétrécie. Signe d'Argyll Robertson. Pas de troubles des sens spéciaux. Cœur régulier. Pouls = 90, lorsque la malade est calme et au repos.

La malade est hystérique et a eu à plusieurs reprises des crises rappelant la petite attaque avec menace de syncope.

En 1887, on constate que l'état est stationnaire. Pas de modifications de l'exophtalmie ni de la tachycardie; pas de gonflement apparent du cou; tremblement léger et rapide des mains.

En février 1888, la malade quitte le service à cause de son insubordination. A cette époque et dans les années suivantes, on observe une tachycardie un peu plus accusée, le pouls étant habituellement à 100 pulsations.

Le 3 février 1891, elle succombe aux progrès d'une tuberculose pulmonaire.

Autopsie. — Tuberculose très étendue dans les deux poumons. Cœur petit (175 grammes). Pas de lésion des valvules ni du myocarde. Pas de lésion notable des autres viscères.

Le *corps thyroïde* est plus volumineux qu'à l'état normal : il pèse 46 grammes.

L'examen histologique y montre des vésicules à divers stades d'évolution. Un assez grand nombre de cavités sont kystiques et à contenu colloïde; on voit aussi une grande quantité de vésicules petites, renfermant des petites cellules en abondance. Le tissu conjonctif interstitiel présente un léger degré de sclérose.

La *moelle* présente les lésions classiques du tabes. Dans les régions lombaire et dorsale, la dégénération occupe la presque totalité des cordons postérieurs, à l'exception de la zone qui avoisine la commissure postérieure et la base des cornes postérieures. A la région cervicale, elle est limitée d'une part, aux cordons de Goll; d'autre part, à la partie moyenne des faisceaux de Burdach. Elle peut être suivie enfin dans le bulbe le long des cordons de Goll et dans une zone mince qui s'étend obliquement du noyau du faisceau grêle en dedans, jusqu'au noyau des corps restiformes.

Le corps restiforme, le faisceau solitaire, les autres parties du bulbe sont saines.

Les *racines postérieures* de la moelle présentent une dégénération considérable à la région lombaire, beaucoup moins marquée à la région cervicale.

Les *nerfs* grand sympathique et pneumogastrique du côté droit ont été examinés. Le sympathique est sain. Le pneumogastrique contient quelques tubes en dégénérescence wallérienne; mais ces tubes sont tout à fait exceptionnels.

Les nerfs des membres (médian, radial, tibial antérieur, collatéral dorsal interne du gros orteil) présentent des lésions dégénératives peu prononcées.

Cette observation montre d'une façon typique les symptômes et les lésions du tabes et de la maladie de Basedow. Cliniquement le tabes était indéniable. Quant à la maladie de Basedow, elle se révélait seulement par de l'exopthalmie, une tachycardie peu prononcée et un léger tremblement, mais on ne voyait pas de goître. Pourtant l'autopsie a montré qu'il ne s'agissait pas là d'une forme fruste de cette affection et que le corps thyroïde était notablement augmenté de volume. Möbius a déjà appelé l'attention sur les faits de ce genre.

Peut-on, dans ce cas, établir un lien pathogénique entre les lésions du tabes et le développement du goître exopthalmique? Théoriquement, il était permis d'y songer, mais on remarquera tout d'abord que les lésions du bulbe sont celles qu'on rencontre dans le tabes vulgaire, dépourvu des symptômes de la maladie de Basedow. On a même signalé parfois des lésions plus étendues et plus marquées que dans notre observation, sans qu'il se fût produit de symptômes de goître exophtalmique.

De plus, parmi les lésions bulbo-protubérantielles dont on a voulu faire le substratum anatomique de la maladie de Basedow, on a surtout incriminé celles des corps restiformes, et récemment Mendel[1] a invoqué une atrophie du faisceau solitaire. Or, dans notre cas, ni le corps restiforme, ni le faisceau solitaire ne nous ont paru présenter d'altération appréciable. L'examen d'autres faits de maladie de Basedow sans tabes nous a d'ailleurs appris que ces lésions ne doivent pas être tenues pour constantes, car nous ne les avons constatées qu'une seule fois, et cela dans un cas où il y avait de la sclérose des cordons postérieurs. Mais nous ferons remarquer de suite qu'Oppenheim[2] a signalé l'atrophie du faisceau solitaire dans un cas de tabes sans goître exophtalmique.

Ainsi, dans cette observation, la maladie de Basedow apparaît tout à fait indépendante des altérations bulbaires

1. Mendel, *Deutsche med. Wochenschr.*, 1892, p. 89.
2. Oppenheim, *Arch. f. Psychiatrie*, 1888.

tabétiques. On doit donc admettre qu'il s'agit bien de deux maladies distinctes, évoluant chacune pour son compte, et que l'une n'est pas un effet direct de l'autre.

Il n'est pas inutile de faire observer à ce propos qu'on peut rencontrer dans le tabes quelques signes offrant une certaine ressemblance avec ceux de la maladie de Basedow[1], par exemple : la saillie oculaire résultant de la paralysie des muscles, la tachycardie produite soit par un trouble bulbaire, soit par une névrite des pneumogastriques. D'autre part, on peut aussi trouver dans le goître exophtalmique quelques symptômes de la série tabétique, comme le dérobement des jambes, les anesthésies cutanées, les paralysies oculaires. Or, pas plus dans le premier cas que dans le second, l'on n'est en droit de parler d'une combinaison des deux affections, ni d'une maladie de Basedow symptomatique du tabes. Peut-être, dans la pratique, la distinction serait-elle dans quelques cas délicate entre les faits de cet ordre et ceux où les deux états morbides sont bien réellement associés. Mais il n'en demeure pas moins que, sur le terrain de la nosologie, la confusion doit être soigneusement évitée. L'autonomie de la sclérose en plaques et de l'hystérie n'est-elle pas indiscutable, encore que ces deux affections soient susceptibles de se combiner et qu'il ne soit pas toujours facile de faire le départ des symptômes qui appartiennent en propre à chacune d'elles?

Nous signalerons encore que dans le cas auquel nous faisons allusion plus haut et dans lequel la maladie de Basedow est associée à une syringomyélie, nous nous sommes assurés, par un nouvel examen des préparations, de l'intégrité des corps restiformes et du faisceau solitaire.

Enfin, l'existence de lésions du corps thyroïde dans le fait que nous venons de rapporter, et particulièrement d'une légère sclérose diffuse, vient à l'appui de l'opinion qui fait de la maladie de Basedow une affection thyroïdienne.

1. Joffroy, *Soc. méd. des hôpitaux*, 1888, p. 519.

BIBLIOGRAPHIE

Recherches sur la nature, la forme et la prévention de la fièvre du texas ou fièvre des bestiaux du Sud, par **MM. Th. Smith** et **F. L. Kilborne**[1].

HISTORIQUE

Le fait le plus anciennement connu au sujet de la fièvre du Texas est relatif à la géographie de la maladie qui est circonscrite à un territoire bien limité comprenant presque tous les États du Sud des États-Unis. C'est surtout dans la saison chaude que le bétail est infecté. Enfin, on savait que ce n'était pas *directement* que le bétail du Sud transmettait la maladie au bétail du Nord, mais que les champs dans lesquels des animaux infectés avaient séjourné devenaient une source de contamination pour les animaux susceptibles de contracter la maladie, c'est-à-dire pour les bestiaux de l'espèce bovine. On avait également remarqué qu'après un court séjour dans le Nord, les animaux du Sud perdaient leur pouvoir infectant pour tout le reste de leur séjour dans le Nord.

En outre, quand une prairie a été infectée par des animaux du Sud, il s'écoule toujours au moins trente jours avant que les bestiaux du Nord pâturant dans cette prairie ne contractent la fièvre du Texas.

Un autre fait remarqué par les propriétaires était que les animaux indigènes malades ne communiquaient pas la maladie aux autres bestiaux.

C'était toujours avec des risques considérables de contamination qu'on transportait les bestiaux du Nord dans les États du Sud.

Dès 1868, le Dr Pease avait observé une épidémie en Pensylvanie et fit la remarque que la maladie avait été importée par des bestiaux venant de la Caroline du Sud, bestiaux qui pourtant paraissaient eux-mêmes jouir d'une bonne santé.

Salmon établit alors la limite des territoires infectés en permanence et vit que l'affection ne dépassait pas le 37e degré de latitude, sauf dans la direction Est où elle s'étendait entre les 38 et 39e parallèles.

Les États infectés en permanence sont : la Caroline du Sud, la Géorgie, la Floride, l'Alabama, le Mississipi, la Louisiane, l'Arkansas, le Territoire indien, etc.

Ce n'est qu'en 1889 qu'un de nous découvrit le micro-organisme pathogène dans les globules rouges du sang, et presque en même temps

1. *Investigations into the nature causation and prevention of Texas or Southern Cattle fever made under the direction* of Dr E. Salmon by *T. Smith* et *F. Kilborne*. (Washington, Government printing office, 1893, 301 pages et X planches.)

nous prouvions que la *tique des bestiaux* était absolument nécessaire à la transmission de la maladie. Des tiques couvées artificiellement et placées sur des bœufs amenaient une anémie profonde avec fièvre.

Tous ces faits furent confirmés par les expériences entreprises en 1891 et 1892.

NATURE DE LA FIÈVRE DU TEXAS

Incubation. — On a employé ce terme pour désigner l'espace de temps qui s'écoule entre le moment où des bestiaux susceptibles sont mis en contact avec des animaux du Sud, sur des champs infectés et le moment où apparaît la maladie. Ce temps varie entre dix et quatre-vingt-dix jours. Mais ce terme s'applique aussi au temps s'écoulant entre le moment où est introduit l'agent infectieux dans les tissus et la première apparition des symptômes de la fièvre du Texas. La durée de cette incubation varie avec le nombre des parasites introduits par inoculation, la prédisposition de l'animal, son âge et la saison de l'année. La durée moyenne est de six jours.

SYMPTÔMES

Type aigu. — Presque toujours fatal. Ce type prédomine dans les mois chauds de l'année et survient brusquement, frappant tous les animaux d'un troupeau qui a été exposé à l'infection.

La fièvre est le premier de tous les symptômes; l'animal, paraissant à ce moment encore en bonne santé, a néanmoins 106 à 108° F. et même 109°. La marche de la température est la suivante : série d'oscillations ascendantes, plateau si la mort doit survenir ou descente.

Rien qu'en touchant l'anus ou la vulve des animaux d'un troupeau, on peut, dès lors, désigner les animaux malades.

A l'approche de la mort, les battements du cœur augmentent de nombre et deviennent très faibles, puis la température devient hyponormale.

Urine. — L'urine est couleur *sang*. Cette teinte est due non à la présence de globules rouges, mais à de l'hémoglobine. Cette hémoglobinurie existe presque toujours dans les cas à issue funeste (33 fois sur 46. Dans les treize autres cas, le stade aigu était passé).

L'hémoglobinurie semble dépendre de la rapidité avec laquelle les globules rouges sont infectés et détruits.

Quand l'urine ne renferme pas d'hémoglobine pendant la fièvre, presque toujours on y trouve de l'albumine en grande quantité.

Constipation habituelle, fèces teintées par la bile.

Perte d'appétit, plus de rumination dès le troisième ou le cinquième jour. Amaigrissement considérable. Souvent arrêt de la sécrétion lactée.

Symptômes nerveux assez rares : Délire, démarche chancelante, paraplégie plus ou moins complète.

Un caractère des plus constants de la maladie, après l'hémoglobinurie;

est la *fluidité du sang*, qui devient très pâle et fluide comme de l'eau.

Donc trois symptômes importants : *Haute température, hémoglobinurie* et *fluidité du sang*.

Durée de la maladie variable : parfois mort en quelques jours. Si la guérison survient, elle est toujours lente ; les rechutes sont fréquentes ; certains animaux ne se rétablissent jamais. Néanmoins la fièvre ne dure jamais plus de dix jours.

La mortalité est très élevée dans cette forme aiguë.

Forme chronique ou atténuée. — Souvent méconnue, parce qu'il faut pour la diagnostiquer examiner le sang. C'est la maladie de l'automne : octobre, novembre, rarement en décembre. On l'a vue néanmoins, mais rarement, en août.

Les animaux ayant guéri d'une attaque aiguë peuvent avoir une rechute chronique.

La différence essentielle entre ces deux formes réside tout entière dans le stade du parasite qui circule dans le sang.

Quant aux symptômes, ce sont ceux de la forme aiguë atténués : la température dépasse rarement 105° ; il n'y a pas d'hémoglobinurie, la diminution du nombre des globules rouges est beaucoup moindre.

La rechute en type chronique peut avoir lieu trois semaines, un mois après une attaque aiguë.

Les attaques secondaires sont tantôt de véritables rechutes ou mieux récidives, c'est-à-dire dues à une réinfection, ou elles peuvent être attribuées à une recrudescence du micro-organisme non complètement éliminé du corps de l'animal, car des animaux qui n'avaient pas été exposés à une réinfection ont eu une attaque chronique après une aiguë.

Anatomie pathologique. — Putréfaction rapide, mais il ne faut pas oublier que l'on a affaire à une maladie d'été.

On peut trouver ou non des tiques sur la peau, qui, en outre, présente parfois des ecchymoses. L'œdème sous-cutané est rare, et est due alors à la faiblesse générale.

Cerveau. — Rien à noter, sauf une tendance à l'engorgement des vaisseaux du cerveau, des membranes et plexus. Substance blanche normale, la substance grise est légèrement rosée.

Poumons d'ordinaire sains, quelquefois œdème et emphysème. Quelques cas d'hépatisation rouge.

Cœur. — Ventricule droit toujours distendu par du sang ; le gauche est contracté. Valvules normales. Fréquence des hémorrhagies sous le péricarde et l'endocarde, surtout au niveau du ventricule gauche.

Rate toujours très volumineuse, d'où le nom de *fièvre splénique*. Le poids de la rate varie avec l'époque de la mort, il est maximum dans les premières périodes de la maladie : deux à quatre fois plus lourde que normalement.

Les noyaux des cellules du parenchyme sont dégénérés et se colorent mal.

Bile abondante, épaissie, goudroneuse.

Reins. — Le tissu cellulaire péri-rénal est œdématié et infiltré par un sérum sanguinolent.

Si l'animal succombe avec une vessie pleine d'urine rouge, les reins sont volumineux, rouge vineux. Le système sanguin est distendu, gorgé de globules rouges. Hémorrhagies rares. Amas énorme de pigment dans la substance corticale surtout dans les tubes contournés dont l'épithélium est tellement gorgé de ce pigment qu'on peut suivre leur trajet à l'œil nu.

Tube digestif. — Portion inférieure normale de même le troisième estomac. Hyperémie et parfois pétéchies dans le quatrième estomac, et même ulcérations à base hémorrhagique. Beaucoup de bile dans le duodénum. Hyperémie du gros intestin.

Antérieurement, en 1868, on avait noté la fréquence de la jaunisse que nous n'avons remarquée que rarement, mais le Metrop. Board n'examina à cette époque que des animaux venus du Sud, fatigués par les routes et qui, presque tous, mouraient à l'arrivée, tandis que nos investigations ont porté sur des animaux pris dans leur pâturage, mais les lésions essentielles sont les mêmes que celles observées par Gamgee en 1868.

MODIFICATION DES HÉMATIES

La diminution des globules rouges croît avec la durée de la fièvre et est énorme dans les cas aigus; en même temps, la forme et les dimensions des hématies varient. Ces changements sont un puissant moyen de diagnostic.

La numération a eu lieu avec l'appareil Thomas de Zeiss, et dilution avec la solution de Toison (Eau 160 cc., glycérine à 60°, 30 cc., sulfate de soude 8 grammes, chlorure de sodium 1 gramme, méthyl violet 25 centigrammes).

Diverses numérations : en résumé, un animal sain qui compte 7 millions d'hématies par centimètre cube, peut ne plus avoir que 3 millions et même 1675000 de globules rouges. La perte par jour peut s'élever à 800000 (n° 163), et même 1 million (n° 80).

Dans les cas à issue non fatale, la destruction est moins rapide.

Fait intéressant : après chaque période de destruction, il semble qu'il y en ait une de régénération à laquelle succède une nouvelle période de destruction.

Ces oscillations seraient dues à la réapparition du parasite dans le sang.

Cette destruction est démontrée : 1° par la perte de l'hémoglobine par le rein; 2° par l'hypersécrétion de la bile; 3° par l'observation directe microscopique.

La régénération des globules rouges. — Cette régénération varie avec la vigueur de l'animal, la nourriture, la saison.

Elle peut débuter même alors que la destruction est en pleine acti-

vité, et dans ce cas il y aura néanmoins diminution du nombre des hématies, le processus destructeur étant plus intense que le régénérateur.

Cette production des globules rouges nouveaux peut s'élever à 250000 par centimètre cube, et par jour. Elle débute dans les cas aigus, dès que la température cesse d'être élevée, l'animal dût-il ultérieurement succomber.

Changement qualitatif des globules rouges. — On trouve que les hématies ont augmenté de volume, car elles mesurent 6 à 8 μ au lieu de 5 à 6. Tel est le premier changement que l'on constate et il apparaît dès que le nombre des globules rouges est la moitié du nombre physiologique.

Au-dessous de 2 millions de globules rouges, on voit apparaître les hématoblastes ou corpuscules rouges nucléés. Le nombre peut s'élever jusqu'à 5 p. 100 du nombre total des globules. A ce moment même, on voit souvent dans les grandes hématies apparaître une ou deux vacuoles.

En outre, on trouve des globules rouges ou *granuleux* ou *ponctués*, mais ces phénomènes ne sont pas imputables au parasite, mais à l'anémie, quelle que soit la nature de cette anémie.

ÉTIOLOGIE DE LA FIÈVRE DU TEXAS

La fièvre du Texas n'est pas causée par une bactérie. — Depuis 1868, de nombreuses recherches ont été faites sur ce sujet, tant les savants étaient convaincus que la fièvre du Texas était une maladie infectieuse.

Le D[r] Stiles, en 1868, trouva dans la bile un micro-organisme constitué par un agrégat de cocci; de la bile fut envoyée à Hallier d'Iéna, qui cultiva ce microbe, mais nous n'insisterons pas, les résultats obtenus étant fantastiques (*results fantastical*).

John Billings et E. Curtis cherchèrent en vain dans le sang un micro-organisme.

E. Salmon, en 1883, décrivit un diplocoque trouvé dans la rate.

Detmers mentionne la présence d'un bacille et d'un micrococque trouvés dans le foie, mais non décelés dans le sang.

En 1888, le D[r] Fr. Billings annonça pompeusement qu'il avait découvert le germe de la fièvre du Texas, qui serait analogue à celui du Hog choléra, et dont il constatait la présence dans le sang, la bile, l'urine, le foie, la rate, les reins, etc. Les cultures étaient faciles, l'inoculation reproduisait la maladie, mais ce microbe n'était autre que le *Bacillus coli communis*.

En 1890, le D[r] Paul Paquin fit quelques travaux sur ce sujet, mais sans grande valeur.

En 1890, le D[r] Dinwiddie a toujours eu des cultures stériles; cependant il aurait isolé de l'intestin un bacille qui, inoculé, ne donna que des résultats négatifs.

Nous sommes convaincus que beaucoup d'erreurs ont été commises dans ces recherches et que très fréquemment le coli bacille a été pris pour le microbe de la fièvre texienne.

Le micro-organisme de la fièvre du Texas (*Pyrosoma bigeminum*). — La fièvre du Texas est essentiellement une maladie du sang; toutes les autres lésions (reins, rate, etc.) ne sont que secondaires.

Stiles, le premier, fit cette remarque; il vit même le parasite, mais ne sut pas le reconnaître; il pensait que le foie était le siège de la maladie, et croyait que les globules rouges étaient altérés par suite de l'introduction de la bile dans le sang.

Dès 1888, la destruction énorme des globules rouges constatée dans la fièvre du Texas donnait lieu à des théories diverses. Pour les uns, c'étaient des toxines qui agissaient directement sur les hématies; pour d'autres, c'était une substance toxique produite dans le tube digestif, puis résorbée, qui produisait l'anémie. Enfin quelques auteurs pensaient qu'il existait peut-être un micro-organisme qui envahissait le globule rouge, comme le parasite de la malaria, et le détruisait peu à peu.

En 1889, nous trouvions dans les globules rouges des corps particuliers que nous allons décrire.

Mais avant tout il fallait prouver que chez les animaux sains il n'existait pas de parasites dans les globules rouges; tel fut le but de nos premières expériences. Nous trouvâmes certains corps étrangers dans les globules rouges des bestiaux sains, corps mobiles dans l'hématie, existant dans toutes les saisons de l'année, mais jamais il n'en existe plusieurs dans une hématie, etc. Ce sont probablement les restes du *nucleus* de l'ancêtre du corpuscule rouge, l'*hématoblaste*.

Micro-organisme de la fièvre du Texas. — Dans le sang frais, on trouve à l'intérieur de certains globules deux corps pâles, pyriformes, de dimensions variables, mais toujours identiques pour les corps trouvés dans un même globule.

D'ordinaire ces corps ont de 2 à 4 μ de longueur et 1,5 à 2 μ dans la plus grande largeur. Les extrémités effilées de ces corps sont tournées l'une vers l'autre et se rejoignent, que les axes des corps soient parallèles ou non.

Leur apparence pâle, homogène, fait qu'ils se détachent facilement sur le fond du globule rouge.

Les corps les plus gros montrent fréquemment vers leur extrémité arrondie un très petit corps sphérique de 1 dixième à 1 vingtième de μ qui contraste par son apparence sombre avec le corps lui-même.

Sur la platine chauffante entre 35° et 40° C., on voit ces corps changer de forme, grâce à leurs mouvements amiboïdes qui sont si rapides qu'on ne peut dessiner ces corps sous tous leurs aspects. On ne voit néanmoins pas de pseudopodes. Ces mouvements peuvent persister même six heures après la sortie du sang des vaisseaux, mais ils n'existent que dans les formes jeunes.

Les préparations colorées au bleu de méthylène montrent que ces corps se teignent moins bien que les mêmes microbes trouvés dans les organes internes. Le plus souvent la périphérie seule des corps est

colorée et le centre est à peine teinté, ou même non coloré. Le meilleur colorant est le bleu de Löffler, mais on peut employer le violet de méthyle, l'hématoxyline; la fuchsine seule est à rejeter, car elle teint tout le globule d'une façon uniforme.

Les parasites de la fièvre aiguë ne sont pas toujours pyriformes ni par paires; on peut trouver de ces corps irréguliers et isolés.

Dans le sang frais, les globules rouges qui renferment de ces corps montrent à leur périphérie des encoches, des entailles, des plis; de plus, leur couleur est plus sombre, ils sont moins flexibles, ils ont l'apparence de globules ruinés (Wrecked).

Le nombre des globules rouges envahis par le parasite est très variable, et parfois il faut chercher longtemps avant d'en trouver. Quand leur nombre augmente dans le sang circulant, on peut hardiment conclure que la mort est proche et arrivera dans les vingt-quatre heures. Dans ce cas on peut trouver 1 p. 100 des globules rouges ayant des parasites. Dès que la fièvre tombe, le parasite disparaît rapidement, et alors apparaissent les globules rouges embryonnaires. De même la diminution des parasites pourra faire prédire la chute de la fièvre.

Le parasite dans les organes internes. — Si l'on ne trouvait qu'un ou même dix pour cent des globules infectés, on s'expliquerait difficilement l'énorme diminution du nombre des globules rouges, mais dans les capillaires des organes internes, le nombre des hématies infectées par le parasite peut s'élever à 5 p. 100. Ici la morphologie du parasite diffère un peu de celle que nous avons décrite; les microbes sont plus petits que dans le sang circulant et fréquemment ils ont la forme de fuseau; c'est là probablement un stade de croissance active. Ils se colorent très facilement. On trouve cependant quelques corps pyriformes. Après la mort de l'animal, ces parasites prennent une forme arrondie.

Si l'animal succombe dans le stade aigu de la fièvre, le nombre des globules infectés peut s'élever à 80 et 90 p. 100, surtout dans le sang des reins. Le foie en contient un peu moins (40 à 50 p. 100); enfin la rate 10 à 20 p. 100. On en trouve encore, mais en moins grande abondance, dans le sang des capillaires cérébraux.

Parasites libres. — Jamais il n'en existe dans le sang circulant. On n'en trouve que dans le cœur et les reins.

Microbes dans les formes bénignes. — Ce sont surtout les formes d'automne. On trouve alors rarement les corps pyriformes, et les parasites constatés sont beaucoup plus petits. Ils infectent environ 5 à 50 p. 100 des globules rouges du sang circulant pendant une période de une à cinq semaines.

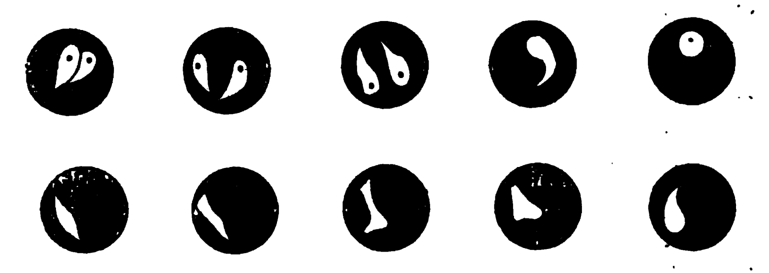
Ces parasites sont presque toujours à la périphérie du globule, ils peuvent même saillir en partie au dehors.

Il n'en existe qu'un par globule, mais on peut le voir se diviser en deux. Ces corps ne se colorent que par les couleurs basiques, les couleurs acides sont sans action.

Ces corps dits en forme de coccus paraissent en même temps ou peu avant que ne commence la destruction des globules rouges, ce qui les distingue des granulations anémiques qu'on ne voit survenir que lorsque le nombre des globules rouges a diminué de moitié; de plus, ils sont presque toujours renfermés dans des hématies normales, tandis que les granulations se voient surtout dans les macrocytes. Enfin ces granulations sont toujours en grand nombre; le corps en coccus est presque toujours unique; on en trouve deux au plus dans la même cellule.

L'acide acétique flétrit ces cocci et n'attaque pas les granulations qu'une saignée copieuse ou des injections de phenylhydrazine (Heinz) font apparaître dans les globules rouges.

Toutes ces formes, corps en coccus, corps pyriformes, corps ami-



boïdes, corps en fuseau, sont probablement des stades divers d'un même parasite, mais la preuve absolue n'est pas donnée. Néanmoins deux vaches inoculées en juillet eurent le type aigu avec des corps pyriformes. Elles guérirent, mais eurent à la fin d'août une rechute, et dans le sang on trouva des corps en coccus.

Histoire probable de la vie du microbe dans le corps des bestiaux. — Au début de la fièvre, avant que n'ait commencé la destruction des hématies, on peut voir dans le sang frais de petits corps en baguettes à mouvements très actifs.

Tel est sans doute le premier stade précédant le stade parasitique.

Puis viendrait le stade du corps périphérique ou en coccus agglomérés; ces corps, après avoir pénétré dans le globule rouge, y croîtraient et s'y diviseraient en deux, mais d'une façon incomplète, ce qui explique que ces corps sont presque toujours attachés l'un à l'autre.

Le stade des corps en coccus doit être regardé comme un stade d'arrêt de développement du microbe, dont la croissance serait retardée soit par les conditions météorologiques, soit en vertu de l'immunité.

Mais, dans les formes aiguës, la prolifération énorme du parasite dans le sang montre combien, sous de certaines influences, son développement peut être rapide, ce qui prouve combien peut être éphémère le stade en coccus.

Le stade des formes plus grosses (corps pyriformes ou fusiformes).

Les deux coccus ont continué à croître. Aussi voit-on souvent les

corps unis l'un à l'autre. Néanmoins on sait qu'on peut trouver des globules rouges avec un seul corps pyriforme pouvant jouir de mouvements amiboïdes.

Enfin les microbes peuvent devenir libres, et on les trouve surtout alors dans le sang du cœur ou des reins. On n'a trouvé aucun stade pouvant être invoqué comme stade de reproduction, bien qu'il soit certain que l'organisme se multiplie, ce que démontrent surabondamment les inoculations.

NATURE DE CE MICROBE, SES RELATIONS AVEC LES PARASITES DES GLOBULES ROUGES DES ANIMAUX ET DE L'HOMME

Depuis 1881, on sait que la malaria est causée par un micro-organisme vivant dans les globules rouges de l'homme et découvert par Laveran.

Beaucoup d'observateurs ont cherché ces parasites dans le sang des animaux, supposant que ces animaux pouvaient être un véhicule du parasite.

Tous ces parasites ont pour caractère commun de vivre dans les globules rouges, mais ceux des animaux à sang froid ne contiennent pas de pigment, tandis que ceux des oiseaux et de l'homme en renferment. Ces parasites sont d'abord très petits, ont des mouvements amiboïdes, puis paraît le pigment, et bientôt après le microbe devient libre, etc.

Le parasite de la fièvre du Texas offre beaucoup d'analogie avec le sporozoaire de la malaria, mais en diffère néanmoins sur beaucoup de points.

Sa morphologie n'est pas la même, il ne renferme pas de pigment et l'on ne connaît pas de stade de reproduction.

Son développement s'accomplit en un temps très court. Les inoculations ne semblent réussir que sur des animaux de la même espèce et encore subit-on des échecs.

Kruse a tenté une classification des parasites des globules rouges, il les a divisés en Hœmogregarius, Hœmoproteus, Plasmodium.

Mais le microbe de la fièvre du Texas ne saurait être rangé dans aucun des genres de cette classification, aussi a-t-on créé un genre nouveau : *Pyrosoma*, auquel on a ajouté le nom spécifique de bigeminum, à cause de la tendance de ces parasites à se montrer par paire.

Les corps pyriformes accouplés sont comparables aux corps falciformes.

Action probable du micro-organisme sur les animaux susceptibles. — C'est la destruction des globules rouges par le parasite qui est le fait essentiel de la fièvre du Texas. Quand le parasite a atteint un certain volume, les hématies perdent leur flexibilité et forment des embolies dans les capillaires; à ce moment probablement, les microbes quittent les globules rouges, vivent d'une vie libre et attaquent de nouveaux

globules rouges, cette hypothèse est la seule qui puisse expliquer ce fait que dans certains capillaires, on ne trouve que des globules infectés.

Les capillaires de la substance blanche cérébrale sont fréquemment remplis exclusivement par des globules rouges infectés, de même pour la rate, les reins et les capillaires du cœur, alors que ceux des muscles de la vie de relation montrent peu de parasites dans leurs vaisseaux.

La température élevée ne saurait être expliquée par la destruction des globules rouges, peut-être les thromboses multiples des capillaires du système nerveux causent-elles cette hyperthermie.

Quant à ce que deviennent les parasites dans le cas de guérison, un seul fait nous est connu, c'est leur accumulation dans les reins lorsque la maladie a une issue favorable.

Production de la maladie par inoculation du sang de bestiaux infectés. — Jamais le parasite de la fièvre du Texas n'a été trouvé dans le sang de bestiaux sains, et d'autre part on le trouve toujours associé à cette maladie, mais on a objecté que le microbe était non la cause de l'affection, mais son produit. La culture du parasite et l'inoculation de ses cultures seraient la réponse la plus péremptoire à ces objections, mais à défaut de cette preuve, la reproduction de la maladie par l'injection de sang infecté à une grande valeur.

Salmon, en 1880, inocula des tissus et des tumeurs d'animaux malades à des animaux sains et réussit à reproduire la maladie, tandis que des injections de culture d'un coccus trouvé dans la rate échouèrent toutes.

Billings inocula sa bactérie avec succès, affirme-t-il, mais les symptômes présentés par les animaux inoculés ne sont pas ceux de la fièvre du Texas, entre autres manquait la diminution du nombre des globules rouges.

Les expériences de P. Paquin ne sont pas plus convaincantes.

Dinwiddie inocula sans succès des humeurs (urine, bile), des tissus (rate), des microcoques trouvés dans le foie.

Nos expériences faites avec des matériaux frais injectés sous la peau ou dans le sang ont toujours réussi à reproduire le microbe dans le sang, et souvent l'issue de la maladie provoquée a été fatale.

Sur neuf expériences, cinq animaux sont morts, un après huit jours, un après trente jours, un après trois mois, deux sans date; quatre animaux ont guéri.

Mais l'inoculation d'animaux autres que ceux de l'espèce bovine a toujours échoué : mouton, lapin, cochon d'Inde, pigeon. Paquin n'avait également pu réussir à reproduire la maladie chez ces animaux.

Transmission de la fièvre du Texas par la tique des bestiaux (Boophilus bovis). — Dès 1869, Dodge avait attribué aux tiques une épidémie de fièvre du Texas. Gamgee et les officiers du Metropolitan Board admirent également cette étiologie.

Paquin dit avoir trouvé les parasites de la fièvre du Texas dans le sang des tiques. Mais ce n'est qu'en 1889 que des expériences con-

cluantes furent tentées avec des tiques incubées artificiellement dans le laboratoire et loin des bestiaux.

Description de la tique. — Riley, en 1868, en fit la première description et la désigna sous le nom de *Ixodes bovis*. Cette espèce est rouge brun, à carapace dure, le corps est oblong, etc. La tête est courte et large, les pulpes et le rostre sont courts; mandibules lisses avec crochets terminaux, thorax distinct, un tiers plus long que large, lisse et pâle. Pattes longues et grêles, longueur du corps 0,15 de pouce, et largeur 0,09 de pouce.

Cooper Curtice étudia l'un des premiers l'histoire de la tique, négligée jusque-là, parce qu'on croyait cette espèce non nuisible.

Les femelles pondent de préférence leurs œufs dans des récipients en verre. On recueillit des œufs et on les soumit à une incubation artificielle. La larve n'a que trois pattes; après un séjour d'une semaine sur un veau, cette larve mua et donna une nymphe ayant quatre paires de pattes; alors, après un nouveau séjour d'une semaine sur le veau, la tique mua de nouveau et devint sexuée. C'est Curtice qui montra ainsi que dans cette espèce particulière il y avait deux périodes de mue avant que l'animal n'atteigne l'état adulte.

Georges Marx a donné la classification suivante de la tique : Classe : Arachnide. Ordre : Acarus. Sous-ordre : Cynorhœsta. Famille : Rhipistomidœ. Genre : Boophilus. Espèce : Bovis.

Entre 68° et 78° F., on peut très bien observer la ponte des œufs dont le nombre varie avec la période de la ponte.

Ces œufs apparaissent comme des masses opaques rouge brun, la couleur varie d'ailleurs avec la quantité de sang dont s'est gorgée la tique femelle. L'incubation des œufs varie de trois à quatre semaines, mais exige toujours une température élevée.

La période de développement varie entre quinze jours et six semaines, selon la température.

La tique émergeant de son œuf a environ 0,67^{mm} de long et jouit de mouvements très vifs et d'une vitalité puissante.

Quant à l'histoire de la vie de la tique, après qu'elle s'est attachée à un animal, elle est très facile à observer. Environ quinze jours après que les tiques ont vécu sur la peau d'un animal, on les voit s'accoupler; la femelle grossit lentement pendant dix-huit à vingt-deux jours et ensuite très rapidement, puis elle abandonne l'animal et va effectuer sa ponte sur le sol après quelques jours.

La longueur du temps s'écoulant entre deux générations de tiques peut être évaluée approximativement. Incubation : vingt à quarante-cinq jours. Stade parasitique vingt et un à vingt-trois jours. Au total, quarante et un à soixante-huit jours.

A sa sortie de l'œuf, la jeune tique pourra vivre presque indéfiniment dans les champs avant d'atteindre les bestiaux; nous en avons trouvé de vivantes sept mois après la ponte.

L'influence de la température, de l'humidité, etc., sur la vie des jeunes tiques nous est inconnue.

Comment la tique passe-t-elle l'hiver?

Dans les climats chauds, elle vit sur les bestiaux; mais dans les pays à climat plus rigoureux, il est probable que les tiques passent l'hiver dans leurs œufs dont la vitalité est prouvée par un grand nombre d'expériences (œufs placés dans une chambre froide en décembre et en janvier et donnant naissance à des embryons au mois de juillet suivant).

Dans les derniers jours de sa vie parasitique, la tique a l'intestin rempli d'hémine, dont on démontre l'existence par les moyens ordinaires.

La tique enflamme plus ou moins la région cutanée où elle se fixe. et à quelques millimètres à la périphérie de son point d'attache. Cette irritation est due à une sécrétion de la tique qui l'aide d'ailleurs dans son travail de perforation des tissus.

Les tiques s'attaquent d'ordinaire aux parties les plus fines du tégument : partie supérieure des cuisses, pubis, région mammaire, etc.

Il ne faut pas oublier que les tiques peuvent n'avoir que quelques millimètres; lorsque la maladie éclate, il faut donc toujours examiner soigneusement la peau.

Jamais une tique ne quitte l'animal auquel elle s'est attachée, et elle reste encore fixée à cet animal quelque temps après sa mort.

EXPÉRIENCES DANS LES CHAMPS POUR DÉMONTRER LES RELATIONS PRÉCISES ENTRE LA TIQUE ET LA FIÈVRE DU TEXAS

Ces expériences, commencées en 1889, ont été continuées jusqu'en 1892 et ont consisté :

1° A enlever soigneusement toutes les tiques du corps d'un animal, afin de prouver que sans tique, les animaux du Sud ne sauraient transporter la maladie dans les régions du Nord;

2° On infecta avec des tiques mûres des champs dans lesquels on fit paître des bestiaux sains, afin de montrer que la fièvre du Texas pouvait être produite en dehors de la présence des bestiaux du Sud;

3° Des bestiaux du Nord furent infectés en plaçant sur leur peau de jeunes tiques incubées artificiellement dans le laboratoire.

Toutes ces expériences réussirent complètement et nous regrettons de ne les pouvoir reproduire ici.

Toutefois la maladie causée par les tiques incubées artificiellement est moins grave que celle contractée par les bestiaux dans les champs.

RELATIONS DE LA TIQUE AVEC LA DURÉE DE LA PÉRIODE D'INCUBATION DE LA MALADIE.

On avait, nous l'avons dit, remarqué depuis longtemps que lorsque des bestiaux du Nord étaient mis en contact avec des bestiaux du Sud infectés, d'ordinaire la fièvre du Texas n'éclatait pas avant quarante à

quarante-cinq jours. Les premiers décès avaient lieu huit à quinze jours plus tard.

Le temps nécessaire à produire une nouvelle génération de tiques explique facilement la durée de cette incubation. Une tique mûre, prête à pondre, tombe d'un animal, sept jours après elle dépose ses œufs, qui éclosent environ vingt jours plus tard et dix jours après on note la période des hautes températures chez les animaux. Au total il faut un minimum de trente-sept jours.

Les incubations plus longues peuvent s'expliquer par le retard apporté au développement des tiques soit par le froid, soit par d'autres circonstances ; c'est pourquoi nous donnons le chiffre de quarante-cinq jours comme moyenne.

Billings dans dix épidémies a noté des incubations variant de trente-trois à quatre-vingt-dix jours. Jamais nous n'avons vu d'incubation moindre de trente jours ; cependant si l'on en constatait, on les pourrait expliquer par ce fait que des bestiaux des régions sud ont transporté avec leurs pieds, par exemple, des œufs près d'éclore, ce qui diminuerait la durée de l'incubation. En résumé, soit un bœuf du Sud transporté dans les États du Nord en juillet ; ses tiques tombent et dans la deuxième semaine d'août si des bestiaux du Nord ont été en contact avec l'animal infecté ou ont pâturé dans le même champ on trouvera sur leur peau de jeunes tiques, puis dans la troisième semaine d'août la fièvre éclatera, etc.

RELATIONS DE LA TIQUE AVEC LE MICRO-ORGANISME DE LA FIÈVRE DU TEXAS.

En 1889, l'opinion générale était que la tique emportant avec elle du sang des animaux infectés répandait dans les champs le parasite de la fièvre, probablement à l'état de spore très résistante. Cette extension avait lieu après la mort de la tique quand son corps tombait en putréfaction. Ces spores étaient alors ingérées par les animaux et les infectaient.

Cette conception est ruinée par nos expériences, car l'ingestion d'œufs de tiques ou de tiques femelles près de pondre ne détermine pas la maladie, pas plus d'ailleurs que l'ingestion des fourrages provenant de champs infectés. Il est cependant certain que la jeune tique introduit l'infection dans le corps de l'animal.

Mais la tique est-elle le porteur nécessaire du parasite ou n'est-ce qu'accidentellement qu'elle renferme le parasite ? On peut d'une part supposer que le parasite subit certains changements ou certaines migrations dans le corps de la tique adulte et finalement se loge dans l'œuf, puis se localise dans certaines glandes de la jeune tique qui ultérieurement l'introduira dans l'organisme des bestiaux. Cette hypothèse suppose une symbiose complexe entre la tique et le parasite d'une part et la tique et le bétail d'autre part.

Une autre supposition consiste à penser que le parasite pénétrerait

dans le corps de la tique, sans doute à l'état de spore, mais venant du sang du bétail sur laquelle la tique s'est fixée, et les jeunes tiques éclosant près du corps de la femelle morte seraient infectées par le parasite qu'elles répandraient à leur tour dans le sang des bœufs, etc.

Mais jamais l'examen du contenu du corps des tiques jeunes ou adultes n'a permis de retrouver le parasite, et des travaux sont à instituer pour ces recherches.

En outre, il sera nécessaire de vérifier les relations existant entre l'aire de la tique et l'aire endémique de la fièvre du Texas afin de savoir si la distribution géographique de la tique coïncide avec celle du parasite.

INFLUENCE DES BESTIAUX DU SUD SUR LA DISSÉMINATION DE LA FIÈVRE DU TEXAS.

Sains ou malades, du moment qu'ils sont porteurs de tiques, les bestiaux du Sud sont toujours dangereux, et il est prouvé que ces bestiaux du Sud même jouissant d'une excellente santé peuvent avoir des parasites dans leur sang (expérience), mais dans ces cas, ces parasites sont toujours en très petit nombre.

Infection par les animaux indigènes malades. — Un animal ayant contracté la fièvre du Texas pourra-t-il la transmettre aux animaux indigènes vivant avec lui? Cette question est très discutée, la contagion doit donc être exceptionnelle.

Théoriquement il est évident que cette infection peut avoir lieu, puisque les inoculations de sang du malade donnent la maladie. Mais les conditions de la contagion sont difficiles à réaliser. En effet, les animaux qui meurent de l'attaque aiguë n'ont que des tiques non mûres encore pour la ponte; si la maladie est survenue d'assez bonne heure dans la saison pour permettre à une deuxième génération de tiques d'apparaître avant les temps froids, il pourra y avoir infection. Mais d'ordinaire la première infection arrivant en août, la deuxième ne peut survenir qu'en septembre ou en octobre et est si atténuée à cette époque qu'elle passe inaperçue. Néanmoins il existe des relations d'un certain nombre de cas d'infection par des bestiaux indigènes malades, quand, par exemple, la première invasion a eu lieu en juillet (Billings).

Mais les bestiaux indigènes malades ne sont jamais dangereux s'ils ne sont point porteurs de tiques, et en effet jamais les animaux rendus malades par inoculation n'ont contaminé d'autres bestiaux vivant et pâturant avec eux.

LA FIÈVRE DU TEXAS PEUT-ELLE ÊTRE COMMUNIQUÉE PAR D'AUTRES AGENTS QUE LA TIQUE?

Théoriquement, on doit répondre oui, et tout insecte tirant du sang d'un bœuf malade par exemple doit pouvoir répandre le parasite. Encore faudrait-il que la quantité de sang inoculé par l'insecte soit assez

notable, car l'inoculation de quelques parasites ne donnent jamais qu'une affection très atténuée. D'ailleurs la vie ectogénique du microbe de la fièvre du Texas est si mal connue que les hypothèses doivent être prudemment formulées, et jusqu'à présent on n'a pas encore trouvé d'exemples de propagation de la fièvre du Texas par d'autres insectes que la tique. La fièvre du Texas est d'ailleurs essentiellement une maladie du sang, et les champs souillés par les déjections des animaux malades ne sont jamais dangereux s'il n'y a pas de tique. En 1890, un pré fut arrosé avec du sang et de la pulpe de rate provenant d'animaux morts de la fièvre aiguë; d'août à novembre, deux vaches pâturèrent sans inconvénient dans ce pré.

Immunité et inoculation préventive. — Il était établi, de par l'observation, que les animaux du Sud transportés dans le Nord y perdent assez rapidement leur immunité et se réinfectent si on les transporte de nouveau dans les États du Sud.

Néanmoins nos expériences ont prouvé que cette immunité persistait encore après une et même deux années. D'autre part il nous a semblé que l'immunité des animaux du Sud était due à ce que dans leur jeune âge ils avaient subi des attaques plus ou moins atténuées de la maladie. L'immunité naturelle peut néanmoins exister, mais c'est surtout alors sur les bestiaux âgés de moins d'un an et quand les veaux ont la maladie elle est le plus souvent très atténuée et peut passer inaperçue.

Immunité acquise des bestiaux du Nord. — C'est là un problème important d'économie et il était intéressant de savoir si l'on pouvait procurer aux bestiaux du Nord une immunité par un procédé quelconque.

Nos expériences de 1890, 1891 et 1892 ont prouvé qu'une première attaque de la maladie ne mettait pas forcément à l'abri d'une récidive. Sur seize animaux atteints une première fois, sept seulement ont résisté à une réinfection.

Il est donc probable, ce fait étant acquis, qu'aucun procédé d'inoculation artificielle ne pourra mettre à l'abri d'une récidive. En outre, on comprend quelles difficultés on rencontrera pour préparer des vaccins selon les méthodes pasteuriennes, puisque le parasite n'a jamais pu être cultivé.

Néanmoins nous pensons qu'en exposant des animaux à une infection par des bœufs séjournant déjà depuis un certain temps dans une prairie et en choisissant une saison favorable, on pourra ainsi provoquer une attaque de la maladie atténuée qui pourra, dans une certaine limite, mettre à l'abri d'une récidive à issue fatale. A Washington, on exposera l'animal à l'infection en septembre. Dans des latitudes plus élevées, on pourrait avancer l'époque de l'infection.

En agissant ainsi, tous les animaux exposés prennent la fièvre, mais la mortalité est réduite à zéro.

On a encore essayé de provoquer des attaques atténuées en inoculant du sang d'animaux malades, mais il ne faut pas inoculer en été, et

en outre il faut avoir du sang frais, toujours plus difficile à se procurer que des tiques, c'est pourquoi nous préférons la première méthode tout en reconnaissant qu'elle n'est pas d'une rigueur absolue. Cependant Dinwiddie prétend, par des inoculations préventives, avoir réduit le nombre des cas de mort à 75 p. 100. Le résultat n'est pas des plus heureux.

LA FIÈVRE DU TEXAS EST-ELLE LIMITÉE AU CONTINENT AMÉRICAIN?

Dans le Sud de l'Afrique et en Europe, sur les rives du Danube, il existe une maladie des bestiaux très analogue à la fièvre du Texas.

En 1883, un rapport fut présenté au Parlement anglais par une commission d'enquête sur une maladie attaquant les bovidés du Cap de Bonne-Espérance.

Cette maladie, connue sous le nom d' « eau rouge », est ainsi définie « maladie infectieuse et maligne attaquant les bêtes à cornes et caractérisée par des urines rouges de sang, renfermant de l'hématine dissoute. » Un bœuf ne peut donner l'*eau rouge* à un autre bœuf comme un animal atteint de smallpox donne la maladie à son voisin; l'eau rouge n'est pas contagieuse de cette façon, mais il suffit qu'un animal paisse sur un pâturage où a vécu un animal malade pour qu'il contracte la maladie qui sévit surtout au moment des chaleurs.

En Roumanie, M. V. Babes, en 1888, a décrit une maladie qui serait une hémoglobinurie épizootique, depuis longtemps signalée comme attaquant les bêtes à cornes et qu'on nommait *gastro-entero-nephritis*. Babes pense que cette maladie se propage par l'eau de boi sson, etc.

Dans le Caucase, il y aurait aussi une maladie analogue qu'on appelle *Tschichir*, nom qui sert à désigner une espèce de vin rouge. La maladie est ainsi nommée à cause de la couleur vineuse des urines, etc.

OBSERVATIONS PRATIQUES

Diagnostic. — Un des plus importants résultats de ce travail est d'avoir fourni un moyen de diagnostic facile et précoce de la maladie au moyen de l'examen du sang au microscope. Jadis, avant de faire le diagnostic d'une épidémie, il fallait attendre une autopsie de cas aigu et encore la certitude n'était-elle pas aussi complète.

Dans les cas atténués, on trouvera surtout les *corps en coccus* (préparation sèche); dans les cas aigus, les corps pyriformes et souvent accouplés se rencontrent dans le sang.

La diminution du nombre des globules rouges est également un moyen de diagnostic important, les hémorrhagies très sévères ou l'action de certains poisons chimiques pouvant seules amener une anémie comparable.

Liste résumée des signes diagnostiques :

1° Présence de la tique;

2° Hémoglobinurie, hypertrophie de la rate et du foie, bile épaissie, ecchymoses sur les faces interne et externe du cœur;

3° Présence du microbe dans les globules rouges ;

4° Modification des hématies;

5° Réduction du nombre des globules rouges.

PRÉVENTION

Le département de l'Agriculture a ordonné l'isolement complet, absolu, de tous les bestiaux provenant des territoires infectés, de mars à décembre. La litière même doit être désinfectée.

On a proposé la désinfection des animaux par des bains antiseptiques. Il est plus simple d'employer le moyen suivant : Dans un territoire indemne, on réserve deux larges champs pour le pâturage des bestiaux venant du Sud. On place les bestiaux infectés dans le premier des deux champs pendant quinze jours, puis on les conduit dans le second, où ils restent le même laps de temps. Trente jours après le début de leur isolement, on peut considérer ces animaux comme non dangereux, car toutes leurs tiques sont tombées.

Mais ces champs seront dangereux, même après tout un hiver.

Quant aux bestiaux introduits dans les territoires endémiquement infectés :

1° On peut les confiner dans des étables ou des pâturages indemnes de tiques, mais l'introduction accidentelle des tiques est toujours à craindre ;

2° On peut les exposer à l'infection, comme nous l'avons dit plus haut.

L'eau bouillante ou additionnée d'une forte solution d'un acide minéral suffira pour désinfecter les étables.

Traitement. — Isoler les bestiaux malades, s'efforcer de chercher les tiques et les enlever.

Aucun remède spécifique, pourtant les préparations de quinine injectée sous la peau, ou les préparations de bleu de méthylène paraissent rendre des services.

Les bestiaux malades seront laissés au repos, on cherchera à diminuer la chaleur, et toute espèce d'effort sera évité, car il peut amener des ruptures vasculaires.

Donner beaucoup à boire, et de l'eau pure.

Distribuer des aliments faciles à digérer.

La désinfection des champs contaminés sera laissée à la nature, et c'est l'hiver qui est le meilleur désinfectant.

Ces champs peuvent d'ailleurs être utilisés comme pâturages pour d'autres animaux, car la fièvre du Texas n'a été observée que sur les bovidés.

CONCLUSIONS

1° La fièvre du Texas est une maladie du sang caractérisée par la destruction des globules rouges.

Les symptômes sont dus en partie à l'anémie et en partie à l'accumulation des détritus des globules rouges détruits, qui sont difficilement excrétés et causent des désordres dans les organes chargés de cette excrétion ;

2° La destruction des globules rouges est due à un micro-organisme qui vit dans l'intérieur des hématies. C'est un protozoaire qui passe par divers stades dans le sang ;

3° Les bestiaux des territoires où la maladie est endémique peuvent, malgré leur bonne santé apparente, porter le microbe dans leur sang ;

4° La fièvre du Texas peut être produite chez les animaux susceptibles par inoculation directe du sang contenant le micro-parasite ;

5° La maladie est transmise par la tique (Boöphilus bovis) ;

6° L'infection est inoculée par les tiques directement dans le sang ;

7° Les bestiaux indigènes du Nord peuvent devenir eux-mêmes une source d'infection s'ils portent des tiques ;

8° La fièvre du Texas est plus fatale pour les bestiaux adultes que pour les jeunes ;

9° Deux attaques atténuées ou une attaque sévère préviennent d'ordinaire d'autres attaques ;

10° Les lapins, les moutons, les cobayes, les pigeons ne sont pas inoculables ;

11° L'examen du sang joue le premier rôle dans le diagnostic.

Le très intéressant mémoire de MM. Smith et Kilborne est suivi d'un appendice de 142 pages dans lequel sont minutieusement décrites toutes leurs expériences.

Dix planches coloriées sont incluses dans le mémoire et représentent les lésions des organes et des globules rouges, les aspects divers du parasite libre ou inclus dans les hématies, enfin une dernière planche montre la tique à différents âges, ses œufs, son aspect quand elle est fixée à la peau.

Malgré les lacunes qui existent encore dans l'histoire de la maladie et que signalent les auteurs eux-mêmes, nous n'insisterons pas pour montrer l'importance de ce document au sujet de l'histoire des parasites intra-globulaires, encore si mal connue actuellement.

CATRIN.

Thérapeutique physiologique du cœur, par le professeur **G. Sée**, in-8, de 472 p., Paris, 1893.

Ce nouveau livre n'est pas seulement, comme le titre l'indique, un traité de thérapeutique cardiaque ; c'est aussi un exposé de physiologie pathologique et de pathologie générale de l'appareil cardio-vasculaire.

Il s'agit là du reste d'un sujet de prédilection pour l'éminent professeur de clinique et qu'il a déjà abordé, à diverses reprises, dans ses publications antérieures; nulle part assurément avec autant d'originalité dans la conception, d'abondance dans l'érudition, de fougue et de vigueur dans l'exécution que dans le présent volume.

M. G. Sée continue à demeurer un esprit d'avant-garde; il ne se défend pas d'une confiance entière dans les enseignements, même encore problématiques, de la physiologie et de la pathologie expérimentale. Il proclame la prédominance des vues physiologiques sur les données purement anatomo-pathologiques; « c'est le fonctionnement vital du cœur malade qu'il importe surtout au médecin de connaître; c'est la force du travail cardiaque qui doit servir de fil conducteur... Au risque d'être traitée d'empirique, c'est aux symptômes et non aux lésions que la thérapeutique doit s'adresser ».

L'ouvrage, en conséquence, débute par une étude de la physiologie du cœur normal, telle que l'ont remaniée les récentes recherches portant surtout sur le rôle des ganglions intra-cardiaques; les résultats des expériences récentes de Wooldridge, de Tigerstedt, de His et Romberg, de Krehl et Martius, etc., sont résumés et discutés, recherches tendant à restreindre, dans une large mesure, le rôle des ganglions au profit de l'autonomie du muscle cardiaque lui-même. Chez les mammifères, le ventricule, soustrait à l'influence des ganglions du cœur, continue à battre d'une façon rythmique; le muscle cardiaque jouit de propriétés motrices intrinsèques, automatiques, indépendantes des ganglions et des nerfs. « Le point d'attaque » des poisons du cœur, de la muscarine notamment, de l'atropine, est le myocarde lui-même et non l'appareil nerveux du cœur. De là « une véritable réforme de la physiologie normale et pathologique du cœur », et dont on trouvera des exemples à chaque pas dans le cours de l'ouvrage.

Des chapitres spéciaux sont consacrés à la physiologie du pouls et de la pression artérielle, à l'étude de la compensation et des défaillances de la compensation dans les lésions cardiaques, à la nutrition du cœur, au travail mécanique qu'il accomplit à l'état normal et à l'état pathologique. De là des indications pour le régime alimentaire des cardiaques et une étude des effets de la cure d'amaigrissement, de la réduction des boissons, des avantages et des dangers du travail musculaire, en un mot, un résumé lumineux de l'hygiène alimentaire et générale chez les cardiaques et les obèses.

La deuxième partie de l'ouvrage est consacrée à la thérapeutique cardiaque proprement dite. L'auteur tente une classification à la fois physiologique et pratique des médicaments cardiaques selon leurs effets vaso-dilatateurs, vaso-constricteurs, cardiaques proprement dits ou bien encore régulateurs par action diurétique (le type de ces derniers est la caféine). Après ces médications essentielles, il étudie ce qu'il appelle « les médications auxiliaires », les auxiliaires respiratoires (iodures, oxy-

gène, etc.), les auxiliaires calmants (anesthésiques, hypnotiques), les auxiliaires dits fortifiants (fer, quinine, arsenic) et enfin les auxiliaires évacuants ou dépresseurs (saignées, purgatifs, sudorifiques, etc.).

Cette classification établie, vient l'étude spéciale des principaux médicaments, dans le détail de laquelle il ne nous est pas permis d'entrer ici. Mentionnons seulement les chapitres si complets consacrés à l'étude des iodures, du nitrite d'amyle, de la digitaline et des « anti-digitaliques » (atropine, opium) et enfin de la série diurétique ou caféique. Le même soin est apporté à l'exposé des médications et des divers médicaments dits auxiliaires; nous signalerons surtout le chapitre consacré à la médication calmante et à l'emploi des bromures dans les affections cardiaques ainsi que celui qui a trait à la médication purgative.

La troisième partie du livre passe en revue le traitement des principaux symptômes que l'on observe dans les maladies du cœur (arythmies, tachycardie, ralentissement du pouls, palpitations, dyspnée cardiaque, troubles digestifs, hépatiques et rénaux d'origine cardiaque; anémies et troubles cérébraux de même origine). Enfin, la dernière partie de l'ouvrage est consacrée à l'exposé didactique du traitement des principales maladies de l'appareil cardio-vasculaire (diverses lésions valvulaires, maladies du myocarde, cœur gras, sclérose coronaire, angine de poitrine, etc.).

Tel est, en substance, le contenu du nouveau livre dont le professeur G. Sée vient d'enrichir notre littérature. On pourra ne pas partager toutes les opinions qui y sont émises; on pourra trouver discutable, tant au point de vue de la clinique que de la physiologie, telle ou telle de ces propositions hardies et comme provocantes qu'il se plaît volontiers à semer dans ses écrits. Mais ce qu'on sera unanime à reconnaître et à admirer, c'est le souffle jeune et militant qui anime tout l'ouvrage, c'est la foi et le culte du progrès, la vie et le relief dans l'expression, la sûreté d'érudition et, par-dessus tout, l'inépuisable fécondité de l'auteur. STRAUS.

VICTOR FELTZ

Le professeur V. Feltz vient de mourir à Nancy, à l'âge de 58 ans; il avait été agrégé à l'ancienne Faculté de médecine de Strasbourg; en 1871, il fut nommé professeur d'anatomie et de physiologie pathologiques à la Faculté de médecine de Nancy, chaire qu'il occupa jusqu'au moment de sa mort. Son activité scientifique s'est surtout exercée dans le domaine de la pathologie expérimentale. Son *Traité clinique et expérimental des embolies capillaires*, paru en 1870, renferme des documents intéressants, et a su se faire une place même à côté des mémoires initiateurs de Virchow et de la grande monographie de Cohn. Feltz a été moins bien inspiré dans ses recherches de contrôle sur la tuberculose

expérimentale, où il combattit la doctrine de Villemin, ne voulant voir dans la transmission par inoculation du tubercule de l'homme aux animaux que des métastases et des lésions emboliques. On lui doit des travaux expérimentaux importants, faits en commun avec le professeur Ritter, sur l'action de la bile, des sels biliaires et de leurs dérivés, des matières colorantes de la bile, et sur la physiologie pathologique de l'ictère. En collaboration avec le même savant, il fit paraître, en 1881, un remarquable travail sur l'*Urémie expérimentale*, où la toxicité des urines normales est signalée pour la première fois et étudiée systématiquement. Des phénomènes se rapprochant beaucoup de ceux que l'on observe dans l'urémie peuvent être provoqués en injectant, en quantité suffisante, dans les veines des animaux, de l'urine normale et fraîchement recueillie. Pour Feltz et Ritter, la toxicité de l'urine normale relèverait, non pas des substances organiques, urée, matières extractives, mais surtout des sels potassiques qu'elle contient.

Mais les plus connus des travaux de Feltz sont ceux qu'il a faits, soit seul, soit en collaboration avec le professeur Coze, sur les septicémies et les maladies infectieuses. Dès 1864, dans une série de mémoires publiés dans la *Gazette médicale de Strasbourg* et réunis plus tard en volume [1], Coze et Feltz ont cherché à établir, dans différentes infections, la présence dans le sang de ferments figurés. L'éclat des récentes découvertes bactériologiques a totalement éclipsé ces premières tentatives, faites sans le secours des méthodes si pénétrantes et si sûres introduites dans la science par Pasteur et par Koch. Mais malgré leurs imperfections et leurs erreurs, ces essais conserveront leur valeur historique, comme comptant parmi les premiers entrepris dans une voie destinée à devenir si féconde. Du reste, même avec les moyens techniques si restreints dont il disposait, Feltz a trouvé un fait expérimental de premier ordre. Dans ses recherches sur les effets produits par l'injection du sang putréfié, il constata que le sang des animaux inoculés était plus virulent que le sang putride injecté, et que la virulence de ce sang allait en croissant, dans les inoculations successives, au point de développer des effets mortels à des doses presque infinitésimales. « Le sang septique, conclut Feltz, agit plus énergiquement que le sang putréfié. La septicité augmente par la culture du ferment dans les organismes vivants [2]. » L'exaltation de la virulence par le passage répété du virus chez les animaux réceptifs était ainsi établie pour la première fois : c'est là une notion capitale en pathologie infectieuse, que Davaine et Pasteur devaient bientôt mettre pleinement en lumière. Le nom de V. Feltz demeurera attaché à cette découverte.

STRAUS.

1. COZE et FELTZ, *Recherches cliniques et expérimentales sur les maladies infectieuses étudiées spécialement au point de vue de l'état du sang et de la présence des ferments.* Paris, 1872.
2. *Études expérimentales des effets déterminés par des doses infinitésimales de sang putréfié et de sang septique.* (*C. R. de l'Acad. des Sciences*, 1874, 2e semestre, p. 1268.)

RAPPORT

SUR LES TRAVAUX DE M. JOSEPH LISTER (Sir Joseph)[1]

Par M. **CHARCOT**[2]

(Lu à l'Académie des sciences, le 27 février 1893.)

M. Joseph Lister (Sir Joseph), que votre Commission présente en première ligne pour obtenir le titre de Membre associé étranger de l'Académie des Sciences, est l'un des professeurs les plus éminents du « King's College » de Londres; il est chirurgien consultant de la reine d'Angleterre, qui l'a nommé baronnet. Mais le titre qui nous le désigne et qui lui survivra est celui de créateur de la méthode antiseptique et de rénovateur de la thérapeutique chirurgicale.

Personne, non seulement en Europe, mais dans tout le monde civilisé, n'ignore la transformation profonde, radicale, qui s'est accomplie de nos jours dans cette branche de la science médicale,

1. Dans la séance du 6 mars dernier, M. Lister a été élu membre associé étranger de l'Académie des Sciences, en remplacement de Richard Owen, à la suite du travail d'une commission dont M. Charcot était le rapporteur. Ce rapport sur l'œuvre de l'illustre chirurgien anglais, dû à la plume de M. Charcot, constitue un document que nous sommes heureux de pouvoir mettre sous les yeux de nos lecteurs.

(*Note de la Rédaction.*)

2. Je tiens à remercier vivement mon collègue et ami M. le professeur Guyon d'avoir bien voulu mettre à ma disposition, concernant les travaux de M. Lister, toute une série de documents et d'aperçus critiques très précieux, dont j'ai usé largement pour la rédaction de ce rapport.

pour le plus grand bien de l'humanité. C'est une notion qui est devenue populaire et dont la justesse se vérifie chaque jour.

La Condamine, autrefois, comparant la petite vérole naturelle et la petite vérole inoculée, s'écriait avec raison : « La nature nous décimait, l'art nous *millésime*. » Quels nombres eût-il imaginé d'opposer l'un à l'autre pour accuser le contraste qui s'est produit entre la chirurgie toute-puissante d'aujourd'hui, telle qu'elle s'est constituée depuis la grande réforme, et la chirurgie hésitante et meurtrière d'autrefois! Cette transformation, cette révolution bienfaisante, c'est aux créations de M. Lister, c'est à l'impulsion puissante et à la sécurité absolue qu'il a su imprimer aux interventions opératoires, qu'elle est due presque exclusivement.

Dans l'exposé de l'œuvre de ce chirurgien, il est à la fois équitable et logique de relever tout d'abord que ses travaux se rattachent par une filiation directe aux découvertes successives de M. Pasteur; en réalité, si ce qu'on appelle volontiers *la chirurgie listérienne* a pris naissance en Angleterre, on pourrait dire qu'elle a été conçue en France. Les premiers travaux de notre illustre confrère venaient à peine de paraître, lorsque M. Lister — il n'a jamais du reste manqué de le reconnaître et de le proclamer hautement — s'en inspira et y trouva le point de départ de sa méthode [1]. Jusque-là, il avait lutté en vain contre l'insuccès

1. « La méthode antiseptique consiste à traiter un cas chirurgical de manière à prévenir efficacement la putréfaction de la partie intéressée. Ce point assuré, la chirurgie devient une chose toute différente de ce qu'elle était autrefois, et des blessures et des maladies considérées jadis comme très graves ou même désespérées marchent tranquillement dès lors vers une guérison assurée. Pour l'application de cette méthode, la théorie des germes est l'étoile polaire qui doit vous conduire sûrement, dans une navigation qui serait, sans elle, désespérément difficile. Cette théorie a été établie par les travaux de Cagniard-Latour, de Schwann, et surtout par les admirables découvertes de M. Pasteur. » (LISTER, *Discours d'ouverture prononcé à l'Université d'Édimbourg*, le 8 novembre 1869.) — Ailleurs M. Lister s'exprime ainsi : « Prévenir la suppuration avec tout son cortège de dangers était un sujet enviable, mais jusqu'en ces derniers temps apparemment irréalisable, puisqu'il semblait impossible d'exclure l'oxygène considéré universellement comme l'agent de la putréfaction. Mais lorsqu'il eut été démontré par les expériences de Pasteur que l'air tient ses propriétés délétères, non de l'oxygène ni d'aucun élément gazeux, mais de certains organismes inférieurs en suspension, l'idée me vint qu'il serait possible d'éviter la putré-

dans l'hôpital infecté de Glasgow, où il exerçait la chirurgie. La pyoémie, l'érysipèle et la pourriture d'hôpital y régnaient en permanence. Quand la lumière se fut faite dans son esprit, quelques mois à peine s'étaient écoulés que déjà, dans ce même lieu, le succès devint la règle[1]. Rien n'avait été changé cependant, si ce n'est la manière de soigner les opérés et les blessés, et bientôt ces succès, — car la pratique nouvelle se propagea rapidement, — tous les chirurgiens furent mis à même de les obtenir. Je n'oublierai jamais, pour mon compte, comment il y a une douzaine d'années, lors d'une visite que je fis dans les hôpitaux de Saint-Pétersbourg, je fus conduit par mes collègues de la chirurgie en présence de nombreux malades ayant subi avec succès des opérations qui autrefois étaient considérées comme éminemment graves ou même condamnables. « Voilà, me disaient-ils, ce que nous osons et savons faire aujourd'hui, et nous réussissons pour ainsi dire à coup sûr. Cela, nous le devons à Lister, et aussi, par conséquent, ajoutaient-ils en dirigeant vers moi un regard significatif, à votre grand compatriote Pasteur. » — Ce n'était là, en somme, que justice rendue à qui de droit.

Ainsi, toujours inspirées ou éclairées par les découvertes de M. Pasteur, et fondées en conséquence sur des assises scientifiques, les recherches de M. Lister devaient le conduire à la création d'une méthode que l'on peut qualifier, elle aussi, de rigoureusement scientifique. En effet, il importe de le relever, ce n'est pas seulement l'invention d'un pansement efficace et devenu célèbre à juste titre que nous lui devons : il a créé de toutes pièces une méthode qui prévoit tout et ne laisse rien dans l'ombre, à laquelle on n'a rien pu ajouter depuis qu'elle a été conçue, malgré les travaux innombrables qu'elle a suscités, et dont on a retranché tout au plus certaines pratiques jugées superflues par l'inventeur lui-même.

faction dans les blessures sans en exclure l'air, en les pansant à l'aide d'une substance capable de tuer les particules flottantes de l'air. » (Lister, *Le principe antiseptique dans la pratique chirurgicale. British medical Association*, Dublin, 9 août 1867.)

1. Lister, *De l'influence du traitement antiseptique sur la salubrité d'un hôpital de chirurgie*, brochure, 1870.

La méthode de Lister consiste sommairement en un ensemble de mesures poursuivant un but bien précis et l'atteignant à coup sûr. Il s'agit d'abord d'éviter la souillure de la plaie par les germes de l'air et par ceux qui existent à la surface de tous les objets. De là le précepte de désinfecter les mains de l'opérateur, les instruments et la région opératoire ; par une précaution reconnue depuis comme excessive, la plaie était garantie pendant l'opération des germes de l'atmosphère par l'emploi du *spray*. Tous ces préceptes dérivent logiquement d'une notion directrice unique : le rôle des germes dans la genèse des infections chirurgicales. D'autres pratiques viennent s'y ajouter, destinées à assurer des résultats rapides et parfaits : on doit rechercher la *réunion immédiate*, cet idéal sans cesse poursuivi par l'opérateur ; pour cela il importe d'éviter l'excès de tension résultant de l'accumulation des liquides : de là, le *drainage perfectionné* par Lister, c'est-à-dire rendu aseptique. Il faut aussi diminuer l'irritation provoquée par les ligatures : Lister les rend aseptiques, elles aussi, et imagine l'emploi du *catgut*. Telle est la méthode, dans ses grands traits fondamentaux[1].

On peut dire que ce pansement fameux représente, dans les détails de son application, la synthèse des longues et patientes recherches de l'inventeur. Ce qui le distingue particulièrement, c'est qu'il permet à la plaie de vivre et de se réparer à l'abri des agents pathogènes qui incessamment menacent de l'infecter, sans qu'elle soit troublée, d'autre part, dans son évolution physiologique, par l'action même de l'antiseptique. Celui-ci, en effet, dans la méthode de Lister, il importe de le remarquer, n'agit que médiatement, maintenu qu'il est à distance, par une ingénieuse et fort simple combinaison de moyens *protecteurs* ; et c'est ici le lieu de rappeler qu'un antiseptique, quel qu'il soit, peut se révéler meurtrier, aussi bien pour l'élément anatomique que pour le germe morbide. L'emploi purement empirique qu'on en faisait autrefois pouvait donc se montrer et s'est montré, en effet, trop souvent nuisible. Ces tâtonnements dangereux ne devaient cesser qu'après les créa-

1. Lister, *Traitement antiseptique des moignons d'amputation*, in Holmes, *A System of surgery*, 2e édition, 1871. — *Perfectionnements récents des détails de la chirurgie antiseptique* (*The Lancet*, 1875). — Consulter en outre : Lister, *Sur les principes de la chirurgie antiseptique*, in *R. Virchow's Festschrift*, Berlin, 1891, Bd III, p. 261.

tions de la méthode de Lister, réalisée, nous le répétons, sous l'influence d'une doctrine reposant sur l'expérimentation.

Voici, cités comme exemples, quelques-uns des résultats obtenus : désormais les règles de la préservation des plaies sont fixées, formulées d'une façon précise, absolue; de telle sorte que nulle fissure, si ces règles sont rigoureusement observées, ne saurait permettre leur contamination par les germes. La réunion des plaies est obtenue dans des délais prévus, à l'abri de tout accident fortuit; en conséquence, les actes opératoires acquièrent un caractère de précision, de certitude vraiment inespéré, et ainsi, s'inspirant incessamment des données scientifiques, la pratique chirurgicale se soustrait définitivement à l'empirisme.

Il est rare qu'une grande découverte ne soulève pas des querelles de priorité : celles-ci ont été résolues, d'une façon unanime, en faveur de M. Lister. De tout temps on a essayé des pansements protecteurs destinés à mettre les plaies à l'abri de l'air, regardé comme l'agent déterminant de la putréfaction; depuis longtemps aussi, pour prévenir cette putréfaction du pus, divers chirurgiens recoururent à des substances antiseptiques, l'alcool, la glycérine, le coaltar, l'acide phénique. Mais l'emploi de tous ces agents était purement empirique; il n'était pas accompagné des autres précautions indispensables à la réussite certaine. Les succès étaient l'exception, et l'on continuait à rester désarmé en face des calamités qui suivent les opérations. La tentative originale d'Alphonse Guérin, le pansement ouaté imaginé par lui, réalisèrent un progrès incontestable; mais la solution définitive et victorieuse appartient exclusivement à M. Lister. Le fil conducteur qu'il n'a jamais perdu de vue et qui lui a permis de mener à bonne fin sa grande entreprise, c'est « la théorie des germes », à laquelle lui-même, après Pasteur et Tyndall, avait apporté un contingent de nouvelles et intéressantes preuves expérimentales.

En effet, l'un des caractères fondamentaux des travaux de M. Lister est qu'ils ont été toujours poursuivis à la fois dans le laboratoire et dans la salle d'hôpital. C'est ainsi que ses importan-

tes recherches sur la fermentation du lait [1], sur la fermentation de l'urine [2], sur l'action des antiseptiques à l'égard des caillots sanguins, ont été menées parallèlement avec des travaux de chirurgie proprement dite. Ces recherches suffiraient à elles seules pour établir la réputation d'un savant. Partout se retrouvent le même souci de l'exactitude, la même recherche d'une règle de conduite et l'on pourrait ajouter le culte de la même théorie directrice. C'est pourquoi la méthode de Lister n'est pas restée limitée à la démonstration de tout ce que l'on peut attendre de l'emploi raisonné d'un antiseptique : elle a engendré l'*antisepsie chirurgicale* elle-même, considérée dans son acception la plus large, dans ses applications les plus variées. Nos tissus divisés par un traumatisme, on le sait maintenant de science certaine, se réparent toujours régulièrement et promptement, pour peu qu'ils soient soustraits à l'influence des germes. Peu importe d'ailleurs le contact qu'ils subissent : il suffit qu'ils soient aseptiques, l'œuvre de réparation ne sera ni troublée ni retardée [3].

Ces conceptions si nettes et si vraies de M. Lister devaient le conduire à une découverte qui, de l'aveu de tous les chirurgiens, eût suffi, seule, à illustrer son nom : je veux parler de la démonstration, faite par lui, de la tolérance par nos tissus des corps étrangers, dans de certaines conditions. Purifiés, les fils ne sont plus éliminés par nos tissus ; au contraire, ils sont acceptés, pour ainsi dire adoptés et protégés par eux : le catgut s'assimile et se résorbe [4].

La découverte de ces faits fondamentaux a véritablement révolutionné sur plusieurs points importants la pratique chirurgicale. Entre beaucoup d'exemples qui s'offrent à nous, rappelons que les ligatures des gros troncs artériels s'opèrent actuellement sans section de leurs tuniques et que l'hémorragie secondaire à laquelle

1. *De la fermentation lactique et de sa portée pathologique.* (*Transactions of the patholog. Society of London*, 18 décembre 1877.)

2. *Transactions of the Royal Society of Edinburgh*, 1875.

3. Lister, *Nouveau traitement des fractures ouvertes et des abcès.* — *Observations sur les causes de la suppuration.* (*The Lancet*, 1867.) — *Le principe antiseptique dans la pratique chirurgicale.* (*The Lancet*, 1876.)

4. Lister, *Observations de ligatures artérielles faites d'après la méthode antiseptique* (brochure publiée en 1870). — *La ligature de catgut* (discours prononcé à la *Clinical Society of London*, 1875).

échappaient difficilement les opérés n'est plus à redouter aujourd'hui. Lorsque notre grand Ambroise Paré imagina la ligature des vaisseaux, il réalisa, sans conteste, un immense progrès; mais l'obstacle opposé à l'hémorragie n'était souvent que temporaire : grâce aux découvertes de M. Lister, il est de nos jours devenu définitif.

Les premières études de M. Lister avaient eu pour résultat de montrer, à propos des fractures, que le mode de réparation était, pour tous les tissus, foncièrement le même. Plus tard, il devait prouver que le chirurgien peut désormais s'attaquer aussi bien aux os qu'aux articulations, autrefois si fort redoutées, aux cavités splanchniques et aux organes qu'elles renferment, fût-ce le cerveau lui-même [1]. Il lui est permis en effet maintenant de mesurer à l'avance, avec précision, la bénignité ou la gravité de son intervention. Il peut oser agir largement dans les limites que lui imposent les notions fournies par l'anatomie et la physiologie, car il sait conjurer à son gré les complications. Il n'a guère, lorsqu'il opère, qu'à se préoccuper de bien déterminer l'étendue de son intervention et de la correctement conduire : l'application rigoureuse de la méthode de Lister est là pour lui assurer le succès presque à coup sûr. Sur tous ces points, l'expérience a depuis longtemps prononcé, la preuve est faite, et l'on sait que des milliers d'existences autrefois gravement compromises sont maintenant chaque jour épargnées. C'est ainsi que, grâce à l'application des découvertes de M. Lister, et à la révolution qu'elles ont provoquée, la chirurgie active, brisant les entraves qui la contenaient dans des limites étroites, a pu sous nos yeux prendre le magnifique essor que l'on sait.

Un chirurgien éminent, qui a siégé dans cette assemblée et dont le souvenir a laissé parmi nous des traces profondes, Nélaton, avait coutume de dire que ce ne serait pas trop d'élever une « statue d'or » en l'honneur de l'homme qui aurait appris à préserver

1. LISTER, *Discours sur la chirurgie* (*British med. Association*, Plymouth, 1871). — *Séances démonstratives de chirurgie antiseptique* données en présence des membres du *British medical Association* à l'hôpital d'Édimbourg (août 1875).

les blessés et les opérés de l'infection purulente. Malgré son habileté proverbiale, malgré son expérience consommée et son dévouement aux malades, Nélaton, comme d'ailleurs tous les chirurgiens ayant exercé leur art avant la venue de Lister, avait subi les déplorables conditions qui faisaient échouer trop souvent les opérations les mieux conduites. Aujourd'hui ses vœux sont exaucés : l'infection purulente, le fléau terrible entre tous, a disparu, on peut le dire sans emphase, de la scène chirurgicale, et, avec elle, tout le cortège sinistre des autres complications non moins redoutables qui suivaient les opérations et s'attachaient aux blessures. Pour la plupart, ces néfastes « complications » ne sont plus que des espèces morbides devenues rares, ou qui sont complètement perdues ; leur étude n'offrira bientôt au nosographe qu'un intérêt purement historique; nos neveux ne les connaîtront que par tradition ; on les leur représentera dans l'enseignement théorique comme de curieux spécimens de pathologie rétrospective.

Ainsi ces souhaits qu'on a pu pendant longtemps reléguer au rang des chimères, les voici réalisés au delà de toute espérance! Ce résultat, d'une portée incalculable, on le doit à M. Lister; c'est le fruit de ses recherches pénétrantes poursuivies pendant de longues années, sans cesse et sans trêve, avec la ténacité et la patience qui, suivant la maxime d'un illustre penseur, sont un des éléments du génie.

Il y a une dizaine d'années, exposant dans un discours d'apparat les merveilleux résultats qui montraient déjà le chiffre de la mortalité chirurgicale s'abaissant chaque jour dans des proportions énormes et se réduisant, pour certaines opérations, presque à néant, un physiologiste éminent, Donders, cédant à un mouvement d'enthousiasme certes bien légitime, saluait Lister du beau nom de « bienfaiteur de l'humanité ». Ce titre, M. Lister mérite au plus haut point de le porter: notre génération le lui décerne, sans restriction, par une acclamation unanime.

Au point de vue social et humanitaire, il a trouvé là, assurément, la plus belle et la plus noble des récompenses. Mais peut-être une sanction manque-t-elle encore à sa gloire: celle-ci ne serait-elle pas rehaussée d'un nouvel éclat, ne grandirait-elle pas, aux yeux de tous, si, dans la circonstance présente, l'Académie

voulait, par ses suffrages, consacrer définitivement la haute portée scientifique de son œuvre ?

Messieurs, en terminant cet exposé où j'ai, bien imparfaitement je le crains, essayé de dessiner les traits fondamentaux de la carrière de l'illustre chirurgien anglais, et désirant mettre en relief un sentiment qui chez lui honore le savant, je demande la permission d'évoquer devant vous le souvenir de l'un des épisodes à la fois les plus significatifs et les plus touchants qui se soient produits au cours d'une solennité inoubliable, célébrée non loin de cette enceinte il y a quelques semaines à peine.

Là, au milieu d'une assistance innombrable, nous avons vu Lister, venu d'Angleterre et portant les insignes de membre du Collège royal des Chirurgiens, se lever et, d'une voix émue, glorifier sans réserve le grand initiateur français qu'il a toujours reconnu pour son inspirateur et son guide, aux applaudissements sans fin des représentants de toutes les nations.

Le Gérant : G. MASSON.

Paris. — Typ. Chamerot et Renouard, 19, rue des Saints-Pères. — 29874.

MÉMOIRES ORIGINAUX

I

IMMUNISATION DES LAPINS

CONTRE LE STREPTOCOQUE ET TRAITEMENT DE LA SEPTICÉMIE STREPTOCOCCIQUE PAR LE SÉRUM DU SANG DES ANIMAUX IMMUNISÉS

Par M. le Dr **MIRONOFF** (de Kharkoff).

Les travaux récents sur le traitement de certaines maladies infectieuses par le sérum des animaux immunisés m'ont conduit à me demander si les mêmes principes ne pouvaient être appliqués aux affections provoquées par le streptocoque. Les recherches que j'ai faites dans cette direction ont été exécutées au laboratoire de M. le professeur Straus, que je remercie pour les conseils qu'il m'a prodigués.

Les auteurs qui ont abordé cette étude ne sont pas d'accord sur cette question. Ainsi Lingelsheim [1] a essayé sans succès de conférer aux souris blanches l'immunité contre le streptocoque par deux procédés. D'après le procédé de C. Frænkel, il a injecté, dans le péritoine, à six souris blanches, 0,3 centimètres cubes d'une culture de streptocoques vieille de quatre semaines et chauffée préalablement pendant 1 heure à 65°. Quinze jours après, pour s'assurer du degré

1. Lingelsheim. *Experiment. Untersuch. über morpholog., cultur. und pathog. Eigenschaften verschiedener Streptokkoken* (*Zeitschr. f. Hyg.*, Bd X, Heft II, 1891).

d'immunité, il injecta à ces animaux une culture virulente : les six souris succombèrent dans le même laps de temps que six autres souris témoins. Dans une autre série d'expériences portant sur 12 souris, Lingelsheim essaya de produire l'immunité suivant le procédé de Behring, c'est-à-dire en atténuant les cultures virulentes par l'addition de trichlorure d'iode, en proportion et pour un temps variable (p. 357, *l. c.*), et en injectant tous les 10 jours 0,3 centimètres cubes de cultures de plus en plus virulentes. Certaines souris ne furent injectées qu'une fois, d'autres plusieurs fois. Sur les 12 souris, 10 ont succombé, quand on éprouva leur immunité par l'injection d'une culture virulente, et 2 seulement ont survécu.

On voit donc que les expériences de Lingelsheim sur l'immunisation des souris blanches contre le streptocoque ont presque complètement échoué. Behring[1] dit, à ce sujet, qu'il est très difficile de conférer aux lapins et aux souris une immunité considérable contre le streptocoque ; l'immunisation est à peine plus facile que celle des cobayes contre la diphtérie.

Roger[2] est arrivé à des conclusions tout opposées. Il dit avoir réussi à immuniser une série de 6 lapins en leur injectant des streptocoques cultivés d'une façon particulière. Il préparait un bouillon de viande qu'il couvrait d'une couche d'huile d'olives et dans lequel il cultivait pendant 15 jours le streptocoque de l'érysipèle. Le bouillon filtré à travers une bougie de porcelaine était ensuite chauffé à 110° (l'auteur ne dit pas pendant combien de temps) et injecté dans la veine auriculaire de lapins à la dose de 10 à 54 centimètres cubes par lapin pesant un peu moins de 2000 grammes. Une seule de ces injections suffirait pour immuniser les lapins qui, tous les six, ont supporté, après la vaccination, l'injection des cultures virulentes, tandis que les lapins témoins, injectés avec la même dose de cultures virulentes, ont succombé de 2 à 8 jours après l'injection.

1. Behring. *Untersuchungen und Ergebnisse betreffend den Streptococcus Longus* (*Centralb. f. Bacteriol. und Parasitenk.*, 1892, Bd XII, n° 6).
2. Action des produits solubles du streptocoque de l'érysipèle (*Comp. rend. hebd. de séances et mémoires de la Soc. de biologie*, 1891, t. XIV, p. 539-542.)

Les résultats que m'ont donnés mes expériences ne concordent complètement ni avec ceux de Lingelsheim, ni avec ceux de Roger.

J'ai commencé mes recherches avec le streptocoque de l'érysipèle obtenu de M. Roger par l'intermédiaire de M. Gamaleïa. La virulence de cette culture a été préalablement exaltée par le passage à travers 3 lapins à tel point que, tandis que la culture primitive sur bouillon, vieille de 24 heures et injectée dans la veine de l'oreille du lapin, à la dose de 5,5 centimètres cubes, tuait l'animal au bout de 75 heures, le streptocoque obtenu du sang du troisième lapin, provoquait la mort de l'animal en 48 heures, à la dose de 1 centimètre cube d'une culture de 6 jours, injectée également dans la veine auriculaire (toutes mes expériences ont été faites avec de gros lapins pesant de 2,000 à 2,500 gr.).

En examinant les cultures du streptocoque, j'ai remarqué qu'au bout de 2 à 3 jours, quand le streptocoque poussait modérément, et déjà au bout de 24 heures, quand son développement se faisait rapidement, le bouillon changeait de réaction et, de faiblement alcalin, devenait acide. Il arrivait même que l'acidité du milieu arrêtait le développement du streptocoque. J'eus alors l'idée de préparer, dans de petits ballons, 25 centimètres cubes de bouillon que j'additionnai de 2 grammes de carbonate de chaux. Sur du bouillon ainsi préparé, le streptocoque pouvait pousser pendant un mois et davantage sans changer la réaction du milieu qui restait faiblement alcaline. La virulence du streptocoque était aussi exagérée dans ces conditions. Ainsi, sur deux souris blanches ayant reçu sous la peau, chacune 0,5 centimètres cubes d'une culture de 5 jours du même streptocoque mais ensemencé sur du bouillon simple et sur du bouillon additionné de carbonate de chaux, seule la souris inoculée avec du streptocoque du bouillon alcalinisé, succomba au bout de 14 heures; la souris qui avait été injectée avec de la culture sur bouillon simple, resta en vie. De plus, si à une culture de 3 jours sur bouillon ordinaire, présentant déjà la réaction acide, on ajoutait du carbonate de chaux en laissant les cultures se développer encore pendant 3 ou 4 jours, on constatait : 1° que la

réaction du bouillon devenait neutre, et 2° que la virulence du streptocoque avait augmenté. Ainsi 0,5 centimètres cubes de cette culture ont suffi pour tuer une souris blanche en 5 jours, et l'ensemencement de ses organes donna lieu au développement du streptocoque; tandis qu'une autre souris injectée avec la même quantité de la même culture mais non additionnée de carbonate de chaux, resta en vie. Enfin l'addition de carbonate de chaux au bouillon conserve pour plus longtemps la vitalité de la culture.

Tous ces faits m'ont conduit à me servir, dans mes recherches, du streptocoque cultivé sur du bouillon additionné de carbonate de chaux.

I

J'ai abordé la question de la possibilité et des moyens d'immunisation des lapins contre le streptocoque, par les trois voies suivantes :

A. Vaccination avec des cultures préparées d'après le procédé indiqué par Roger.

B. Vaccination avec des cultures virulentes du steptocoque à dose progressivement croissante.

C. Vaccination successive : *a*) avec des cultures stérilisées par la chaleur portée à 70-100°; *b*) avec des cultures chauffées à 60°, et *c*) avec des cultures virulentes à dose progressivement croissante. Les injections étaient faites d'abord sous la peau, ensuite dans la veine de l'oreille.

Ces expériences m'ont donné les résultats suivants :

A. SÉRIE DE SIX LAPINS VACCINÉS AVEC DES CULTURES PRÉPARÉES D'APRÈS LE PROCÉDÉ DE M. ROGER.

Deux lapins (nos 12 et 13) ont été vaccinés par l'injection sous-cutanée de cultures préparées d'après ce procédé[1], filtrées sur bougie de porcelaine et chauffées à 100° C. pendant une heure.

1. De la viande coupée en petits morceaux et mélangée avec son poids d'eau est chauffée à l'autoclave pendant 30 minutes à une température de 120°, neutralisée ensuite avec du bicarbonate de soude et chauffée encore une fois à 120° pendant 30 minutes. On ajoute alors une couche d'huile d'olive de 1 à 2 cc.

1° Le lapin n° 13 (2000 grammes) reçoit, le 15 novembre 1892, 10 cc. de culture en injection sous-cutanée. Après l'injection, la température de son corps reste normale (39°,2-39°,5), mais à partir du 3° jour on constate de la diarrhée et de l'inappétence. La diarrhée alla en augmentant et amena la mort de l'animal, au 9e jour après l'injection, au milieu de phénomènes d'épuisement très accusé (la perte totale du poids pour ce temps a été de 22 p. 100 du poids initial).

2° Le lapin n° 12 (2200 grammes) reçoit 1), le 15 novembre 1891, en injection sous-cutanée, 20 cc. de culture qui a servi pour le lapin n° 12. L'animal a présenté pendant quinze jours une élévation de la température à 40°,3, une diarrhée assez intense et de la perte de l'appétit, puis il se rétablit complètement. Trois semaines après la première injection, on fait au lapin une seconde injection sous-cutanée de 20 cc. de la même culture. Cette fois l'animal n'a presque pas été malade, et, huit jours après la seconde vaccination, on lui injecte dans la veine de l'oreille 2 cc. d'une culture virulente qui, à la même dose et dans les mêmes conditions d'expérimentation, tue un lapin témoin en 67 heures. Deux jours après cette injection, le lapin vacciné a été pris de diarrhée et sa température monte à 41°,2. Les jours suivants, la température se maintint à 41° et ne descendit à 37° que quelques heures avant la mort. Pendant tout ce temps le lapin cessa de manger; la diarrhée était devenue muqueuse, l'amaigrissement avait fait des progrès considérables et, au cinquième jour, on constata une suppuration de l'articulation tibio-tarsienne de la patte antérieure du côté gauche. Le lapin succomba au septième jour après l'injection. L'ensemencement du sang pris dans le cœur, l'ensemencement de ses organes et du pus de l'articulation donnèrent un développement de cultures pures du streptocoque. Ce streptocoque poussait pourtant plus lentement et ses chaînettes étaient plus courtes que d'habitude.

Les deux lapins suivants de la même série ont été vaccinés avec la même culture préparée d'après le même procédé. Seulement ces cultures n'ont pas été filtrées, mais les streptocoques injectés étaient tués par le séjour à l'autoclave pendant 20 minutes à une température de 120°.

Le lapin n° 14 (2300 grammes) avait reçu une première fois, le 15 novembre 1892, 5 cc. de culture en injection sous-cutanée. Dès le lendemain la température s'éleva à 41°,1 pour atteindre 40°,8 pendant

d'épaisseur et l'on chauffe de nouveau pendant 30 minutes à 120°. Le bouillon refroidi est ensemencé avec des streptocoques et laissé à une température de 30° pendant 15 jours.

les dix jours suivants. Le troisième jour la diarrhée s'établit, puis un amaigrissement très marqué (perte de poids de 24 p. 100). Le lapin succomba à l'inanition le vingtième jour après l'injection.

Le lapin n° 16 avait reçu une première fois, le 15 novembre, une injection sous-cutanée de 10 cc. de la même culture, et resta malade pendant quatre jours : la température monta à 40°,2 et 41°; l'animal ne mangeait rien et avait de la diarrhée. Il se rétablit ensuite un peu, bien que la diarrhée et la perte d'appétit persistassent encore jusqu'à la fin de troisième semaine. Vingt-cinq jours après la première injection, quand le lapin était complètement rétabli, on lui fit une seconde injection sous-cutanée de même culture, mais à la dose de 20 cc. Cette fois l'état de malaise ne survint qu'au bout de trois jours et dura seulement six jours : la température monta de nouveau à 40°,2, et, comme après la première injection, on constata de la perte d'appétit et une diarrhée, celle-ci un peu moins intense. Le lapin finit pourtant par se rétablir et commença à engraisser. Dix-neuf jours après la seconde injection, on lui fit une troisième injection intra-veineuse de 2 cc. d'une culture virulente qui, à la même dose et dans les mêmes conditions d'expérimentation, tuait le lapin témoin en trois jours.

Le lapin vacciné a supporté cette injection sans la moindre réaction si ce n'est une légère élévation de la température de 0°,6, au troisième et au quatrième jour après l'injection.

Les deux derniers lapins de cette série ont été vaccinés de la même façon que les lapins n°s 14 et 16, mais avec cette différence que l'injection était faite dans le péritoine.

Le lapin n° 17 a reçu une première fois, le 15 novembre, 10 cc. de culture en injection intra-péritonéale. Le lendemain il y eut une élévation de la température à 40°,5, puis tout rentra dans l'ordre. Quatre jours après la première injection, on en fait une seconde encore de 10 cc., également dans le péritoine. Cette fois la température s'éleva seulement au bout de trois jours, mais à partir du 9e jour l'animal cessa de manger, l'amaigrissement devint progressif, de sorte que vingt-trois jours après la seconde injection, le lapin perdit 23 p. 100 de son poids. Il mourut d'inanition au 25e jour après l'injection.

Le second lapin n° 18 (de 2170 grammes) reçut dans le péritoine 15 cc. de culture, et supporta cette injection sans présenter de réaction. Quatre jours après on lui fit une seconde injection intrapéritonéale de 11 cc. Cette fois survint une légère diarrhée qui disparut assez rapidement; onze jours après cette seconde injection, on en fit une troisième de 20 cc. de la même culture, dans le péritoine. L'animal supporta cette injection comme la précédente, sans la moindre réaction et commença même à engraisser, mais à partir du onzième jour, la température monta à 40°,6 et même 41°,6, une diarrhée violente fit son apparition, l'animal se mit à maigrir et succomba seize jours après la dernière injection. Son sang ni ses organes ne renfermaient de streptocoques.

Les expériences que je viens de rapporter montrent que les cultures du streptocoque, préparées d'après le procédé de M. Roger, conservent leurs substances toxiques quand elles sont débarrassées de leurs micro-organismes mécaniquement et chauffées à 100° pendant 1 heure aussi bien que lorsque, sans être filtrées, elles sont soumises pendant 20 minutes à une température de 120°. L'injection de ces cultures provoque, la première fois, une réaction se manifestant déjà au bout de 24 heures et est caractérisée par de la fièvre, de la perte d'appétit, de la diarrhée plus ou moins intenses. Tous ces phénomènes disparaissent progressivement et l'animal se rétablit, ou bien ils vont en augmentant et amènent la mort de l'animal épuisé. La terminaison, fatale ou favorable, paraît dépendre et de la dose de culture injectée et de la force de résistance de chaque animal. Les injections subséquentes des mêmes cultures provoquent également une réaction, mais celle-ci survient plus tardivement, au bout de 3 ou 4 jours, et est ordinairement moins intense. Il paraît donc qu'une injection bien supportée confère à l'organisme une certaine résistance envers le poison sans toutefois le garantir complètement contre les cultures virulentes. L'histoire du lapin n° 12 qui avait bien supporté 2 injections de 20 centimètres cubes de culture vaccinante et a succombé à l'injection de cultures virulentes, met ce fait bien en évidence et montre en même temps qu'avec ce procédé on n'arrive pas à conférer à l'animal une immunité bien marquée contre les cultures virulentes.

Quant à la question de savoir pourquoi M. Roger obtenait l'immunité chez ses lapins à l'égard des cultures virulentes par une seule injection de cultures filtrées sur porcelaine et chauffées, il m'est très difficile d'y répondre. Aucun de ses lapins n'a succombé, bien qu'il injectât 30 et même 54 centimètres cubes de culture vaccinante à des lapins au-dessous de 2 000 grammes, tandis que moi, qui expérimentais sur des lapins plus forts et ne leur injectais jamais, pour la première fois, plus de 20 centimètres cubes, je n'ai pu réussir à obtenir le résultat annoncé. Peut-être la différence dans mes résultats respectifs tient-elle à la virulence différente des cultures dont chacun de nous s'est servi.

B. VACCINATION AVEC DES CULTURES VIRULENTES DU STREPTOCOQUE A DOSE PROGRESSIVEMENT CROISSANTE

Parti du fait signalé par divers auteurs, par Roger notamment[1], à savoir que l'injection de cultures virulentes sous la peau de l'oreille, en provoquant l'érysipèle, confère en même temps l'immunité à des lapins, j'ai essayé d'obtenir le même résultat chez ces animaux en leur injectant des cultures virulentes dans le péritoine. On sait du reste que l'injection dans le péritoine de cultures du streptocoque faite avec la seringue de Pravaz, ne provoque ordinairement pas de péritonite.

C'est donc par ce procédé que j'ai vacciné 3 lapins.

1) Le lapin n° 19 (2100 gr.) reçoit la première fois, le 22 novembre, dans le péritoine 1 cc. de culture virulente. L'injection est supportée sans réaction sauf une élévation de la température de 0°,5. 5 jours après le même lapin reçoit une nouvelle injection intra-péritonéale de la même culture, mais à la dose de 3 centimètres cubes. Cette fois la température reste presque normale, mais à partir du 4e jour l'animal cesse de manger et commence à avoir des selles un peu plus liquides que d'ordinaire. Cet état persiste pendant quinze jours, puis le lapin se rétablit complètement. Le croyant suffisamment immunisé, je lui injecte dans la veine de l'oreille, 22 jours après la seconde injection, 2 centimètres cubes, d'une culture virulente qui à la même dose tue un lapin témoin (n° 24) en neuf jours. Cette injection est supportée presque sans réaction, si ce n'est un peu d'inappétence pendant les trois premiers jours. Mais au neuvième jour la température monte brusquement à 40°,4, et malgré cette ascension j'ai l'imprudence de faire le même jour (le 28 décembre) une nouvelle injection intra-veineuse de 3 centimètres cubes de culture virulente. Il y eut ainsi action accumulée des deux doses, et trente-six heures après on trouve déjà des phénomènes indiquant une lésion du cervelet (nystagmus, mouvements rotatoires de la tête à droite). La mort survint deux jours et demi après la dernière injection. A l'autopsie on ne trouva pas trace d'inflammation péritonéale ; l'intestin était diarrhéique, la rate, le foie et les reins hyperémiés, la face postérieure des deux poumons hépatisée. Dans le cervelet et une partie du cerveau existait une inflammation de la pie-mère avec propagation du processus à la dure-mère. Pas de lésions médullaires. L'ensemencement du sang et des organes donna lieu au développement de cultures pures du streptocoque.

1. Contribution à l'étude expérimentale du streptocoque de l'érysipèle (*Revue de médecine*, 1892, n° 12).

2) Le lapin n° 20 (2300 gr.) reçoit la première fois, le 22 novembre, dans le péritoine 3 centimètres cubes de culture virulente. Comme la réaction se manifeste par une légère ascension de la température à 39°,8, on fait, 5 jours après la première injection, une seconde, de 5 centimètres cubes (de la même culture) également intra-péritonéale. Dès le lendemain, la température s'élève à 40°,5 et se maintient à cette hauteur pendant trois jours. A partir du troisième jour, perte d'appétit, diarrhée et dyspnée violente. Au septième jour, la température commence à tomber et au huitième jour s'arrête à 35°,4, une heure avant la mort de l'animal. A l'autopsie on ne trouva pas de péritonite, mais une pleurésie séro-purulente double et une péricardite de même nature. De plus, hyperémie des reins, du foie et de la rate, mais sans abcès métastatiques.

3) *Le lapin n° 24* (*a*) (2500 gr.) reçut, pour la première vaccination en injection intra-veineuse, 2 centimètres cubes de culture virulente : pendant une semaine entière la température resta élevée à 40°,5-41°, l'appétit diminua (perte de poids de 7 pour 100), mais le lapin se rétablit en fin de compte; vingt-sept jours après la première injection on lui administra, en injection sous-cutanée, 3 centimètres cubes de culture virulente qui eut pour résultat le dépérissement progressif de l'animal, mais sans que sa température s'élevât au-dessus de la normale. Il survint aussi de la diarrhée et le lapin succomba à l'épuisement vingt-trois jours après la deuxième injection, ayant perdu 32 p. 100 de son poids initial. Les cultures faites avec ses organes restèrent stériles.

Ces expériences montrent que par ce procédé on n'arrive pas non plus à conférer à l'animal une immunité contre le streptocoque, bien que le péritoine supporte très bien des quantités notables de cultures virulentes injectées avec la seringue de Pravaz.

C. VACCINATION SUCCESSIVE : 1) AVEC DES CULTURES CHAUFFÉES PENDANT UNE HEURE A 70-100°; 2) AVEC DES CULTURES CHAUFFÉES PENDANT UNE HEURE A 60°, ET 3) AVEC DES CULTURES VIRULENTES A DOSE PROGRESSIVEMENT CROISSANTE.

1) Le lapin n° 4 (2080 gr.) reçoit une première fois, le 27 octobre, sous la peau, 5 centimètres cubes d'une culture chauffée pendant une heure à 70° C. Pas d'autre réaction qu'une diarrhée légère. Au bout de trois jours, seconde injection sous-cutanée de 3 centimètres cubes de la même culture. Cette fois l'animal tombe malade : la température monte à 40°,2, pendant les premiers quatre jours le lapin mange à peine, pendant huit jours il a de la diarrhée et perd 10 p. 100 de son poids. Il finit

pourtant par se rétablir. Neuf jours après la seconde injection on lui en fait une troisième, également sous-cutanée, de 8 centimètres cubes d'une culture chauffée pendant 30 minutes à 65° C. Pendant trois semaines l'animal a présenté une diarrhée assez intense et une légère élévation de la température (de 0°,5), mais sans perdre l'appétit, de sorte que pour cette période la perte du poids fut insignifiante (30 gr.). La diarrhée a fini par s'arrêter, et le lapin se rétablit complètement. Un mois après la troisième injection, on lui en fait une quatrième *dans le péritoine*, de 10 centimètres cubes d'une culture non filtrée préparée d'après le procédé Roger et chauffée pendant 20 minutes à 120° (la même culture qui a servi à vacciner les lapins n°s 14, 16, 17 et 18). Comme cette injection ne provoque pas la moindre réaction, je considère le lapin comme suffisamment préparé et lui injecte, le 19 décembre, dans la veine de l'oreille, 2 centimètres cubes d'une culture virulente qui, à la même dose, tue un lapin témoin dans neuf jours. Cette cinquième injection est supportée presque sans réaction si ce n'est un peu d'inappétence pendant deux jours. Au bout de huit jours le lapin était entièrement rétabli et avait même gagné 20 p. 100 de son poids.

Neuf jours après la cinquième injection, on fit une nouvelle injection intra-veineuse de 3 centimètres cubes de culture virulente. L'injection a été supportée sans réaction. Le lapin pouvait par conséquent être considéré comme immunisé.

Le 2 janvier le lapin reçut de nouveau, en injection sous-cutanée, 5 centimètres cubes d'une culture virulente à laquelle le lapin n° 35 avait succombé le sixième jour après l'injection de 1 centimètre cube, et enfin le 25 janvier on lui injecta de nouveau sous la peau 10 centimètres cubes de culture virulente. Le lapin supporta ces deux dernières injections presque sans réaction aucune.

On le sacrifia le 3 février par saignée dans le but d'obtenir son sérum. Le sang et les organes ensemencés donnèrent des résultats négatifs.

2) Le lapin n° 5 (2 360 gr.) reçoit une première fois, le 28 octobre, en injection sous-cutanée, 5 cc. d'une culture chauffée pendant une heure à 70° C. et la supporte sans réaction. Au bout de 3 jours on fait une seconde injection sous-cutanée de 8 cc. de même culture, mais chauffée pendant 30 minutes à 65° C. Cette injection ne provoque pas d'élévation thermique, mais il survient un peu de diarrhée et de la perte d'appétit. L'animal finit par se rétablir après avoir toutefois perdu 16 p. 100 de son poids. Huit jours après cette seconde injection, on en fait une troisième de 8 cc. de culture préparée comme celle qui a servi à la seconde injection : la température monta pendant 3 jours à 40°,3 C., la nutrition devint mauvaise, la diarrhée fit son apparition et le lapin succomba au 8e jour après la dernière injection. A l'autopsie on trouva un amaigrissement considérable et des intestins diarrhéiques. L'ensemencement des organes donna des résultats négatifs.

3) Le lapin n° 7 (2200 gr.) reçoit une première fois, le 9 novembre, sous la peau 6 cc. de culture sur bouillon, vieille de 6 jours et chauffée pendant une heure à 70° C. Pas de réaction et le lapin commence même à engraisser. Quinze jours après, on fait une seconde injection sous-cutanée de 10 cc. de même culture, mais chauffée pendant une heure à 160° C. Cette injection est aussi supportée sans réaction, et l'animal gagne même 250 grammes. Huit jours après cette seconde injection, on injecte sous la peau 10 cc. d'une culture virulente. Pendant deux jours l'animal ne mange pas, mais le rétablissement est rapide et cette fois encore le lapin engraisse. Le 8 décembre, 8 jours après la troisième injection, on injecte dans la veine de l'oreille 2 cc. d'une culture virulente qui à la dose de 1^{cc},5 tue un lapin témoin en 67 heures. Deux jours après cette injection on trouve une élévation de la température, de la perte d'appétit, de la diarrhée et, tous ces phénomènes allant en augmentant, l'animal succombe 19 jours après la dernière injection. A noter qu'au 6e jour après l'injection, il survint une arthrite suppurée de l'articulation tibio-tarsienne de la patte antérieure du côté droit.

A l'autopsie on trouva un amaigrissement considérable (l'animal avait perdu 40 p. 100 de son poids depuis la dernière injection), un exsudat purulent dans le péritoine, la plèvre et le péricarde, des intestins diarrhéiques une hyperémie du foie, de la rate et des reins. L'ensemencement des organes, du sang pris dans le cœur, et du pus retiré de l'articulation, donnèrent lieu au développement de cultures pures du streptocoque. Le streptocoque est par conséquent resté dans l'organisme pendant les 19 jours qui s'écoulèrent entre la dernière injection et la mort de l'animal.

4) Le lapin n° 8 (2220 gr.) reçoit sous la peau, une première fois, le 9 novembre, 8 cc. d'une culture chauffée pendant une heure à 70°. Cette injection provoque une légère élévation de la température et un peu de diarrhée dont l'animal se rétablit rapidement. Quinze jours après cette injection, on en fait une seconde, de 5 cc., d'une culture virulente mais chauffée pendant une heure à une température de 60°. Pas de réaction; 8 jours après, troisième injection sous-cutanée de 6 cc. d'une culture virulente. Perte d'appétit pendant 2 jours, puis rétablissement complet. Au bout de 8 jours (le 8 décembre) injection dans la veine de l'oreille de 2 cc. d'une culture virulente dont 1^{cc},5 tue un lapin témoin (n° 23) en 67 heures. Cette injection provoque une élévation de la température à 40°,8 pendant le 3e et le 4e jour, de l'inappétence et une légère diarrhée qui durent 10 jours. Mais au bout de 20 jours, le lapin était complètement rétabli et commençait même à engraisser. Le 28 décembre, on lui fait dans la veine de l'oreille une injection de 4 cc. de culture virulente (une dose deux fois supérieure à la dose mortelle pour un lapin non vacciné), et cette injection est supportée par l'animal sans la moindre réaction. Le 11 janvier 1893, le lapin reçut de nouveau

sous la peau 5 cc. de la culture virulente qui avait causé la mort du lapin-témoin n° 35 le 6e jour après l'injection de 1 cc.; le 25 janvier, nouvelle injection de 8 cc. de culture virulente. Ces deux injections ne donnèrent lieu à aucune réaction et le lapin augmenta de poids (2800 gr.). — Le 8 février, on injecta de nouveau, sous la peau de l'abdomen, 15 cc. de culture virulente. Dès le 3e jour, élévation de la température à 40°,5-41°,5, diarrhée et anorexie; de plus, suppuration du tissu cellulaire sous-cutané, d'abord au lieu d'injection et s'étendant ensuite à presque toute la paroi antérieure de l'abdomen, à toute la région fessière et aux jambes postérieures. Mort le 21 février. A l'autopsie on ne trouva rien de bien remarquable, à part la suppuration sus-décrite du tissu cellulaire et l'hyperémie des organes parenchymateux. Les organes donnèrent des cultures de streptocoques de virulence extrême.

5) Le lapin n° 9 (2000 gr.) reçoit, une première fois, le 9 novembre, sous la peau, 5 cc. d'une culture chauffée pendant une heure à 70° C. (comme les lapins nos 7 et 8). Pendant 10 jours il y eut de la diarrhée et de la perte d'appétit, mais l'animal finit par se rétablir. Vingt et un jours après cette injection, on lui en fait une seconde, sous-cutanée, de 4 cc. d'une culture virulente. Pendant 5 jours la température se maintient à 40°,5, puis tout rentre dans l'ordre. Douze jours après la seconde injection, on injecte dans la veine de l'oreille 2 cc. d'une culture virulente qui à la dose de 1,5 cc. avait tué le lapin-témoin n° 23 en 67 heures. Toute la réaction se limite à une élévation passagère de la température à 40°,8, et le lapin reste bien portant. Dix jours après, il fut tué par saignée, et son sérum mis à part pour être étudié au point de vue de ses propriétés curatives, l'animal étant considéré comme immunisé.

6) Le lapin n° 10 (2100 gr.) reçoit une première fois, le 9 novembre, sous la peau 5 cc. de la même culture qui a servi pour les trois lapins précédents et qui a été chauffée pendant une heure à 70° C. Le lendemain de l'injection, la température monte à 40°,5 et reste à cette hauteur pendant 5 jours; en plus, pendant 17 jours le lapin a de l'inappétence et de la diarrhée dont il se rétablit du reste après avoir perdu 10 pour 100 de son poids. Vingt-huit jours après cette injection, on lui fait dans le *péritoine* une injection de 10 cc. d'une culture préparée d'après Roger, mais non filtrée et chauffée pendant 20 minutes à une température de 120°. A la suite de cette injection la température s'éleva une fois à 40°, sans qu'il survînt d'autres symptômes morbides. Cinq jours après cette seconde injection, on en fit une troisième, dans la veine de l'oreille, de 2 cc. d'une culture virulente de 1cc,5 qui a suffi pour tuer le lapin-témoin n° 23 en 67 heures. Le lapin supporte cette injection sans présenter de réaction et commence même à engraisser. Seize jours après cette injection, nouvelle injection dans la veine de l'oreille de 4 cc. d'une culture virulente (dose deux fois supérieure à la dose mortelle pour un lapin non vacciné). Cette injection provoque

une élévation de la température à 40°,2 et 41°, du 4e au 7e jour, et de la perte de l'appétit. Le lapin ne s'en rétablit pas moins et gagna 14 p. 100 de son poids. Le 2 janvier 1893 le lapin reçut de nouveau, en injection sous-cutanée, 5 cc. d'une culture virulente à laquelle le lapin, témoin n° 35 avait succombé le 6e jour après l'injection de 1 cc. Il supporta cette injection presque sans réaction aucune, à part la température qui le 2e et le 3e jour s'élevait à 40°,2. Le 22 janvier, le lapin fut tué par saignée dans le but d'obtenir son sérum. Les cultures faites avec les organes restèrent stériles.

7) Le lapin n° 11 (2,160 gr.) avait reçu une première fois, le 9 novembre, sous la peau, 10 cc. de même culture que le lapin n° 10, culture chauffée pendant une heure à 70° C. La température reste normale, mais dès le lendemain il survint de la diarrhée qui, avec la perte absolue de l'appétit, amena la mort de l'animal 8 jours après l'injection. A l'autopsie on ne trouva pas d'autres lésions qu'un catarrhe de l'intestin grêle et du gros intestin.

Ainsi, sur les 6 lapins de la première série vaccinés avec les cultures préparées d'après le procédé indiqué par Roger, j'en ai perdu cinq ; les 3 lapins de la seconde série, vaccinés avec des cultures virulentes, ont succombé tous les trois ; enfin sur les 7 lapins de la troisième série vaccinés successivement avec des cultures chauffées à 70° C., avec des cultures chauffées à 60° et enfin avec des cultures virulentes à dose progressive, j'en ai perdu quatre.

Ces résultats ne sont guère brillants ; mais ces recherches m'ont permis d'établir une sorte de schéma pour la préparation des lapins auxquels on désire conférer l'immunité contre le streptocoque. La méthode en question se réduit à ceci :

Pour la vaccination, il faut choisir des lapins vigoureux, ne pesant pas moins de 2 000 grammes, qui observés depuis quelque temps n'ont pas présenté de diarrhée et possédaient un bon appétit.

Pour la première injection on peut prendre une culture préparée selon Roger, préalablement filtrée ou non filtrée, mais chauffée pendant 30 minutes à une température de 100 ou 120°. Mais comme la préparation de cette culture est assez compliquée et exige près de 3 semaines sans présenter le moindre avantage, on peut aussi se servir d'une culture ordinaire sur bouillon additionné de carbonate de chaux, vieille

de 5 à 10 jours et préalablement chauffée pendant une heure à 100° C. Comme un grand nombre de lapins succombent à la première injection, il est très important de ne pas employer, pour la première fois, des doses trop fortes. Si la culture fraîche possède une virulence telle qu'à la dose de 2 centimètres cubes elle tue un lapin en 3 jours, il ne faut pas en injecter la première fois plus de 3 à 5 centimètres cubes. Il est préférable de faire l'injection sous la peau, car l'injection intraveineuse paraît avoir une action plus énergique et, de plus, rend rapidement la veine de l'oreille impropre aux injections ultérieures; quant aux injections intra-péritonéales, on ne sait jamais si l'aiguille n'a pas traversé l'intestin, bien qu'en procédant avec attention on puisse ordinairement éviter cet accident.

Pour la seconde injection on peut prendre ou bien une quantité de culture double de celle qui avait été employée pour la première injection, ou bien injecter la même quantité de culture; seulement celle-ci sera chauffée pendant une heure à 58-60°. A partir de la troisième injection on peut se servir des cultures virulentes à dose progressivement croissante. Quant aux intervalles à laisser entre les injections, ils doivent être de 15 jours environ. Bien entendu, on tiendra compte des particularités de chaque cas et l'on ne fera la seconde injection que lorsque l'animal sera complètement rétabli de la précédente.

C'est en me conformant à ces préceptes que j'ai vacciné la série suivante de 10 lapins :

Le lapin n° 25 (1 900 gr.) fut injecté pour la 1re fois (20 octobre 1892 avec 5 cc. d'une culture chauffée à 120° qu'il supporta sans réaction aucune; 2e *fois* (29 décembre 1892), nouvelle injection de 5 cc. d'une culture chauffée à 60°; 3e *fois* (7 janvier 1893) nouvelle injection de 5 cc. de culture virulente : réaction nulle; enfin 4e *fois* (20 janvier 1893), injection sous-cutanée de 10 cc. de culture virulente; mort le 23 janvier 1893. A l'autopsie : péritonite séro-purulente généralisée et pneumonie gauche.

Le lapin n° 26 (2 000 gr.) a reçu, en injection sous-cutanée, la 1re *fois* (20 décembre 1892), 10 cc. de la même culture virulente que le n° 25, chauffée à 120°; malade pendant un mois, il se rétablit ensuite. La

2e *fois* (23 janvier 1893), on lui injecta 5 cc. d'une culture chauffée à 60°, réaction nulle. La 3e fois (6 février 1893), après injection de 1cc,5 de culture virulente; il resta bien portant pendant 9 jours, mais, à partir du 10e jour, la température s'éleva à 40°,5 et 41°, survint de la diarrhée et la perte de l'appétit. Dans le sang pris de la veine de l'oreille on constata (le 17 février), par des cultures, la présence du streptocoque, et sur le ventre, au lieu d'injection, une suppuration étendue du tissu cellulaire sous-cutané, occupant les parois antéro-latérales de l'abdomen et toute la patte gauche postérieure. La température restant constamment au-dessus de la normale et le poids du corps diminuant progressivement, la mort du lapin eut lieu le 28 février, c'est-à-dire 22 jours après la dernière injection. A part la suppuration du tissu cellulaire sous-cutané sus-indiquée, on constata à l'autopsie une pneumonie bilatérale; on obtint du sang des organes des cultures pures de streptocoque.

Le lapin n° 27 (2 500 gr.) fut vacciné, à partir du 20 décembre 1892, par deux fois (à 8 jours d'intervalle) avec 10 cc. d'une culture chauffée à 120° et à 60° : réaction nulle. La 3e *fois* on lui injecta 10 cc. d'une culture virulente dont la toxicité était au-dessous de la normale; le lapin supporta bien cette injection; c'est alors que, 13 jours plus tard, on lui fit une 4e injection sous-cutanée de 10 cc. d'une culture virulente dont 2 cc. causèrent le 4e jour la mort du lapin de contrôle. A la suite de cette injection survint l'élévation de la température à 40° et 40°,4 qui persista pendant 12 jours et la détérioration de la nutrition; et, comme on l'a constaté ultérieurement, il se développa une péritonite purulente et une péricardite extrêmement abondante. L'issue fatale eut lieu après 19 jours de maladie.

Dans le cours de la maladie on fit 3 injections de sérum curatif : la 1re fois (8e jour de maladie) 3cc,5 de sérum du lapin n° 10; la 2e fois (11e jour) 3 cc. du même sérum et la 3e fois (18e jour de maladie) 2cc,5 de sérum du lapin n° 4. Malgré ce traitement le lapin succomba le 19e jour de maladie. A l'autopsie on trouva une péritonite purulente généralisée et une péricardite de même nature très abondante (le péricarde contenait jusqu'à 2 cuillerées à bouche de pus). Le pus, le sang et les organes donnèrent des cultures pures de streptocoque.

La lapine n° 28 (2 150 gr.) reçut le 20 décembre 1892 5 cc. de culture chauffée à 120° : réaction nulle. Le 28 décembre on lui injecta de nouveau 5 cc. de culture chauffée à 60° : anorexie et diarrhée pendant 3 semaines, mais elle se rétablit ensuite. Le 23 janvier elle reçut de nouveau 5 cc. d'une culture chauffée à 60° pendant 1 heure : léger malaise pendant 4 jours. Le 6 février 1893 on lui injecta 1cc,5 de culture virulente : pendant 3 jours fièvre allant jusqu'à 40°,2-41°, mais elle se rétablit ensuite. Le 20 février on lui injecta de nouveau sous la peau 2cc,5 de culture virulente : dès le 2e jour après cette injection, fièvre (41°,5), anorexie et mort le 16e jour. A l'autopsie, 4 fœtus putréfiés dans

les deux cornes utérines, péritonite fibrino-purulente généralisée et pneumonie droite.

Le lapin n° 33 (2250 gr.) fut injecté pour la 1re fois (5 janvier 1893) avec 5 cc. d'une culture chauffée à 120° et pour la 2e fois (20 janvier) avec 7cc,5 d'une culture chauffée à 58° pendant 1 heure; enfin le 1er février il reçut 2 cc. de culture virulente : il supporta très bien toutes ces injections et augmenta même de poids (2,570 gr.). Le 9 février il reçut de nouveau 2 cc. de culture virulente : rétablissement complet après 3 jours de maladie. Le 23 février on lui injecta (pour la 5e fois) 3 cc. d'une culture virulente à laquelle le lapin n° 36 avait succombé le 3e jour, réaction nulle et augmentation de poids (2,600 gr.). Le 5 mars il supporta sans réaction aucune 5 cc. de culture virulente injectée dans la veine de l'oreille. Enfin le 15 mars on lui injecta dans la veine de l'oreille droite 6 cc. de culture virulente : érysipèle de l'oreille droite, abcès du globe oculaire droit et mort le 5e jour. A l'autopsie on constata en outre une pneumonie bilatérale.

Le lapin n° 34 (2200 gr.) fut malade pendant 10 jours après la 1re (5 janvier 1893) injection de 5 cc. d'une culture chauffée à 120°. Il supporta sans réaction aucune la 2e (26 janvier) injection de 6 cc. d'une culture chauffée à 60°. Il resta malade pendant une semaine après l'injection (6 février) de 2 cc. de culture virulente. On lui injecta le 23 février 3 cc. d'une culture virulente qui provoqua le 3e jour la mort du lapin n° 36, et le 5 mars de nouveau 5 cc. de culture virulente dans la veine de l'oreille. Il supporta sans réaction les 2 dernières injections en augmentant même de poids (2,800 gr.). Enfin le 15 mars on lui injecta dans la veine de l'oreille 6 cc. d'une culture virulente qui tua le lapin n° 33 : pendant 4 jours, fièvre allant jusqu'à 40°,4 et anorexie; mais il se rétablit tout de même et il fut sacrifié le 29 mars par saignée pour obtenir son sérum.

Le lapin n° 36 (2 270 gr.) reçut pour la 1re fois (16 janvier 1893) 4 cc. d'une culture chauffée à 120°; le 26 janvier 1893 de nouveau 5 cc. d'une culture chauffée à 60° : il supporta ces deux injections sans réaction aucune. Le 6 février on lui injecta 2 cc. de culture virulente dont il ne se ressentit nullement. Le 20 février nouvelle injection de 3 cc. de culture virulente : mort le 3e jour par suite d'une péritonite purulente septique généralisée. L'épanchement du péritoine et les organes fournirent des cultures pures de streptocoque.

Le lapin n° 37 (2 100 gr.) reçut pour la première fois (16 janvier), 4 cc. d'une culture chauffée à 120°; le 26 janvier de nouveau 5 cc. d'une culture chauffée à 60° et le 6 février 2 cc. de culture virulente : il supporta très bien toutes ces injections et augmenta même de poids (2 550 gr.). Injection dans la veine de l'oreille avec 3 cc. (20 février) et 5 cc. (5 mars) de culture virulente : réaction nulle et augmentation de poids (2 750). Enfin, on lui injecta le 15 mars 6 cc. de culture virulente à laquelle avait succombé le lapin n° 33 : fièvre (40°,5) et anorexie pen-

dant 3 jours et rétablissement ultérieur; sacrifié le 27 mars par saignée pour obtenir son sérum.

Le lapin n° 38 (2180 gr.) reçut pour la première fois (16 janvier 1893) 5 cc. d'une culture chauffée à 120° : réaction presque nulle. Le 29 janvier on lui injecta 10 cc. de la même culture que la 1re fois : à partir du 4e jour fièvre, anorexie et diarrhée; mort le 14 février. A l'autopsie : pleurésie purulente bilatérale et péricardite de même nature.

Le lapin n° 39 (2120 gr.) supporta bien une première injection (16 janvier 1893) de 5 cc. d'une culture chauffée à 120°. Il resta malade pendant 4 jours à la suite d'une 2e injection (29 janvier) faite avec 10 cc. de la même culture que la 1re fois. Le 16 février on lui injecta sous la peau de l'abdomen 2cc,5 de culture virulente : élévation de la température allant jusqu'à 40°,5-41°,8; diarrhée, perte de l'appétit et suppuration étendue du tissu cellulaire sous-cutané occupant toute la moitié droite de l'abdomen, la patte postérieure droite et toute la région fessière. Mort 8 jours après la dernière injection.

L'examen détaillé des protocoles d'expériences sus-cités nous met à même d'élucider les causes de la mortalité si énorme survenue pendant la vaccination des lapins de la dernière série. La mort d'une partie des lapins est attribuable à des fautes commises pendant les expériences; c'est ainsi que le lapin n° 25 a succombé par suite de la différence trop considérable entre les doses précédant et suivant la vaccination. Une autre partie a succombé par suite des suppurations étendues survenues d'abord aux lieux d'injection et s'étendant ensuite (par continuité) dans le voisinage; témoin les lapins n° 8, n° 26 et n° 39.

Enfin les autres lapins ont succombé aux inflammations septiques des membranes séreuses (péritoine, péricarde, etc.), ou par suite des suppurations causées dans le globe oculaire, le cerveau, etc., par les cultures injectées dans la veine de l'oreille.

Ainsi l'immunité contre le streptocoque, conférée aux animaux, même à un degré assez élevé, ne les préserve pas contre les affections septiques locales : telle est une des causes prochaines de la mort survenant pendant les vaccinations réitérées.

Toutefois, en élevant avec précaution la dose des cultures virulentes, on arrive à obtenir des animaux supportant sans réaction aucune des quantités de culture virulente dix fois

supérieures à celles qui sont fatales pour des animaux non vaccinés.

En élevant les doses avec précaution, on peut, pendant plusieurs mois, obtenir, à ce qu'il paraît, une immunité plus notable encore; mais malheureusement nous ne sommes pas à même d'en préciser la limite extrême, nos expériences ne nous permettant pas de nous prononcer là-dessus. Néanmoins le fait que, malgré l'immunité relativement assez considérable conférée, par exemple, au lapin n° 8, il survenait tout de même une suppuration locale étendue, qui causa la mort de l'animal; ce fait, dis-je, permet d'élever des doutes sur la possibilité d'obtenir une immunisation très accusée et surtout l'immunité absolue.

II

Ayant obtenu du sérum des lapins immunisés contre le streptocoque, j'ai commencé par essayer son influence sur le développement du streptocoque lui-même. Dans ce but, je l'ai ensemencé sur le sérum du lapin n° 9, doué seulement d'immunité, pour ainsi dire au premier degré, c'est-à-dire, n'ayant supporté qu'une seule et unique dose mortelle de culture virulente, et sur le sérum du lapin n° 37 à immunité plus ou moins accusée.

Les résultats obtenus furent identiques dans tous ces cas : le streptocoque se développe bien sur le sérum des animaux immunisés et, transporté de là, après quatre jours, dans le bouillon, le micro-organisme y pousse très bien.

Quant à la *virulence* des cultures développées sur le sérum des animaux immunisés, elle ne semble différer en rien de la virulence des cultures développées dans le bouillon ou sur le sérum ordinaire.

C'est ainsi que le lapin n° 32 succomba le sixième jour après une injection intra-veineuse de $2^{cc},5$ d'une culture virulente (âgée de 6 jours) développée sur le sérum du lapin immunisé n° 9. Le lapin succomba à la septicémie et, à l'autopsie, on constata un érysipèle phlegmoneux de l'oreille où l'injection fut faite et l'hyperémie des organes parenchy-

mateux. Le sang et les organes fournirent des cultures pures de streptocoque.

De même aussi une injection sous-cutanée faite au lapin nº 62 (2 080 grammes) avec 5 centimètres cubes d'une culture virulente (âgée d'un jour), développée sur le sérum du lapin nº 37, causa la mort de l'animal en vingt heures, tandis que le lapin nº 63 (2100 grammes) ne succomba que le quatrième jour, avec les phénomènes ordinaires de la septicémie streptococcique après une injection de 5 centimètres cubes de la même culture (âgée elle aussi d'un jour), mais développée dans le bouillon ordinaire additionné de carbonate de chaux. De la sorte la virulence de la dernière culture se montra moins accusée que celle développée sur le sérum immunisé, ce qui s'observe aussi ordinairement pour toutes les cultures développées sur le sérum simple.

Quant aux *propriétés vaccinantes* du sérum des lapins immunisés contre le streptocoque, j'ai expérimenté sur trois animaux (nºs 40, 41 et 43) et sur un animal-témoin (nº 45). Après avoir préalablement injecté aux trois lapins du sérum vaccinant du lapin immunisé nº 10 en quantités variables, je leur en injectai une vingt-quatre heures après la vaccination, des cultures virulentes de streptocoque; le lapin-témoin nº 45 reçut, en même temps qu'eux, les cultures virulentes à la même dose. Or, tous les lapins vaccinés supportèrent bien les cultures virulentes, tandis que le lapin-témoin nº 45, lui, succomba. Mais ici je dois attirer l'attention sur le peu de virulence des cultures employées : c'est ainsi que le lapin-témoin fut à même d'y résister assez longtemps et ne succomba que quarante-huit jours après la première injection; d'autre part, il faut avouer que le sérum vaccinant ne fut injecté aux trois lapins qu'en quantités pas trop notables.

Les histoires détaillées des quatre lapins rendront un compte exact de la marche de ces expériences.

Le lapin nº 40 (2 250 gr.) reçut le 25 janvier 1893 4 cc. de sérum vaccinant du lapin nº 10 et 1 heure et demie plus tard 1 cc. de culture virulente de streptocoque. Résultat : réaction nulle. Le 2 février nouvelle injection intra-veineuse de 2 cc. de culture virulente qui provoqua une seule fois l'élévation de la température à 40º,5. A part cette fièvre

le lapin resta tout à fait bien portant et le 20 février son poids s'éleva jusqu'à atteindre 2 500 gr.

Le lapin n° 41 (2 100 gr.) fut le 25 janvier injecté sous la peau de 2cc,5 de sérum du lapin n° 10 et 24 heures après de 1cc,5 de culture virulente de streptocoque. Le lapin resta tout à fait bien portant jusqu'au 2 février. Le 2 février injection intra-veineuse de 2 cc. de culture virulente : réaction nulle. Nouvelle injection de 3 cc. de culture virulente le 7 février. Enfin le 16 février injection de 3cc,5 de culture virulente. Le lapin supporta tout cela sans réaction aucune et augmenta même de poids (2 500 gr.).

Le lapin n° 43 (2 280 gr.) reçut en injections sous-cutanées le 24 janvier 3 cc. et le 25 janvier 2 cc. de sérum vaccinant du lapin n° 10. Une heure et demie après la deuxième injection on lui injecta 1cc,5 de culture virulente : réaction nulle. Le 2 février nouvelle injection intra-veineuse de 2 cc. de culture virulente : résultat négatif comme dans le cas précédent. Le 6 février le lapin reçut 3 cc. de sérum vaccinant du lapin n° 4 et le 7 février de nouveau 2 cc. de culture virulente : pendant 3 jours consécutifs élévation de la température à 40°-40°,5; mais, à part ce trouble, tout resta à l'état normal. Le 16 février nouvelle injection sous-cutanée de 3cc,5 de culture virulente; comme résultat : la température s'éleva par deux fois à 40°,3 et à 41° et l'appétit baissa; mais le lapin ne tarda pas à se rétablir et à augmenter de poids (2 700 gr. le 10 mars).

Le lapin-témoin n° 45 (2 100 gr.) reçut le 25 janvier, en injection sous-cutanée, 1cc,5 de culture virulente : pendant 7 jours élévation de la température allant à 40°-40°,6, perte de l'appétit et diarrhée. Le 2 février injection intra-veineuse de 2 cc. de culture virulente : l'état morbide continue. Le 7 février, nouvelle injection sous-cutanée de 3 cc. de culture virulente et enfin le 16 février 1893 de nouveau 3cc,5 : fièvre persistante, appétit diminué, diminution de poids et, le 13 mars, mort de septicémie chronique. Le sang et les organes fournirent des cultures de streptocoque.

Il résulte donc de ces expériences que le sérum de ces animaux immunisés contre le streptocoque est doué de propriétés vaccinantes, même introduit qu'il est en quantités relativement faibles, à la dose de 1-2 cc. par kilogramme d'animal. Mais dans ces cas l'action vaccinante du sérum n'est pas bien énergique. Pour qu'elle soit plus accusée, on l'injectera en quantités plus considérables; témoin les deux expériences suivantes avec les lapins nos 46 et 42.

Le lapin n° 46 (1 730 gr.) reçut le 26 janvier 1893, en injection sous-cutanée, 6 cc. de sérum du lapin n° 10 et le 27 janvier, en injection sous-cutanée aussi, 3 cc. de culture virulente de streptocoque. Le lapin

supporta cette injection presque sans réaction et ce n'est que le 6e jour qu'on nota une unique élévation de la température à 40°. En revanche *le lapin témoin n°* 42 (1 700) succomba à la septicémie le 13e jour après l'injection de 2 cc. seulement de la même culture virulente : le sang et les organes donnèrent des cultures de streptocoque.

On voit donc que le sérum des animaux immunisés contre le streptocoque, introduit à la dose de 3-4 cc. par kilogramme d'animal à vacciner, confère à celui-ci une immunité, contre le streptocoque, nettement accusée.

Les expériences ultérieures avec les lapins n° 64, 65 et 66 ont démontré que l'immunité conférée par l'introduction du sérum des animaux immunisés contre le streptocoque ne diffère en rien de l'immunité conférée par n'importe quel autre procédé : tout en préservant contre la septicémie aiguë, il n'empêche pas les phénomènes septiques locaux, ce qui peut être considéré comme cause prochaine de l'issue fatale survenant pendant les injections ultérieures des cultures virulentes à dose élevée.

III

Avant de passer à l'étude des propriétés *curatives* du sérum des lapins immunisés contre le streptocoque, il me fallut résoudre la question suivante : Quel degré d'immunité doit-on conférer à l'animal pour qu'on puisse se servir de son sérum dans un but curatif?

J'ai commencé mes expériences avec le sérum du lapin n° 9 qui avait supporté presque sans réaction la dose de 2 cc. d'une culture virulente de streptocoque ayant tué, à la dose de 1cc,5, le lapin-témoin n° 23 en 67 heures.

Ayant injecté à trois lapins, dans la veine de l'oreille, la culture virulente de streptocoque à la dose de 2cc,5, j'ai laissé le n° 30 (2 200 grammes) comme témoin, tandis que les deux autres furent soumis au traitement par le sérum du lapin n° 9.

Lapin n° 31 (2 200 gr.). Une demi-heure après l'injection d'une culture virulente j'ai commencé le traitement en lui injectant dans la veine de l'oreille : le 1er jour 1cc,5 de sérum, le 2e jour 2 cc., le 3e jour

de nouveau 2 cc., et le 5e jour 3 cc. Malgré ce traitement la marche de la septicémie ne différa en rien de celle chez le lapin-témoin n° 30 : même élévation de la température à 40°,5 et à 41°, anorexie, diarrhée, tous les deux succombèrent le 6e jour après l'injection. On obtint du sang et des organes de ces 2 lapins des cultures pures de stroptocoque.

Quant à l'autre *lapin n°* 29 (2 400 gr.), le traitement ne fut institué chez lui que 24 heures après l'injection d'une culture virulente, alors que sa température atteignait déjà 41°,3. C'est ainsi que le 2e jour on lui injecta dans la veine de l'oreille 2cc,5 de sérum curatif du lapin n° 9, le 3e jour 2cc,25, le 5e jour 3cc,5 et le 6e jour 5 cc. Malgré ce traitement le lapin succomba à la septicémie le 7e jour après l'injection, avec les phénomènes ordinaires de cette affection (élévation de la température jusqu'à 41°,3, anorexie, diarrhée) et le sang de même que les organes fournirent des cultures pures de streptocoque.

On voit donc que le sérum sanguin du lapin immunisé, pour ainsi dire, seulement au premier degré ne contient pas assez de substances bactéricides pour que, introduit en petite quantité (1 cc. par 1 kilogramme d'animal) même répétée pendant trois à quatre jours, il coupe court à une septicémie déjà en évolution.

Mais les expériences que nous venons de décrire laissent non résolue la question de savoir quelle est la cause principale de l'échec subi : serait-il dû à l'insuffisance de l'immunité conférée à l'animal dont on a tiré le sérum curatif, à ce que le sérum fut injecté à doses peu élevées, soit enfin à ces deux causes réunies? C'est la dernière supposition qui semble être la plus vraisemblable.

La série des expériences dont on va lire l'exposé fut entreprise avec le sérum du lapin n° 4 qui finit par supporter sans réaction aucune 10 cc. de culture virulente.

Ayant provoqué la septicémie chez trois lapins (nos 47, 48 et 51) en leur injectant des cultures virulentes de streptocoque et ayant attendu pendant 24 heures jusqu'à ce qu'aient éclaté chez eux des phénomènes septiques manifestes, j'en ai traité deux par des injections de sérum du lapin n° 4 en les répétant pendant les premiers 4 jours à la dose de 2 cc. par kilogramme d'animal. Voici les résultats obtenus par moi.

Le lapin n° 47 (2 100 gr.) reçut le 5 février 1893, en injection sous-cutanée, 5 cc. d'une culture virulente de streptocoque. Le 6 février le lapin est très abattu, température à 40°,6, diarrhée. Injection sous-cutanée de 5 cc. de sérum du lapin n° 4. 7 février : l'abattement per-

siste, température : 40°,2, nouvelle injection sous-cutanée de 5 cc. de sérum, 8 février : le lapin commence déjà à se rétablir; température : 39°,6, l'appétit réapparaît; nouvelle injection de 5 cc. de sérum du lapin n° 4 et enfin le 9 février encore 2 cc. de sérum. Le lapin se rétablit complètement et augmenta de poids ; c'est ainsi que son poids était de 2 200 gr. le 26 février et le 10 mars de 2380 gr. déjà.

Le lapin n° 48 (2 050 gr.) reçut le 5 février 1893, en injection sous-cutanée, 3 cc. d'une culture virulente de streptocoque. Le 6 février le lapin est abattu, anorexie complète, température : 40°,2, diarrhée; injection sous-cutanée de 4 cc. de sérum du lapin n° 4. 7 février, température : toujours à 40°, abattement persistant, mais pas de diarrhée; nouvelle injection de 4 cc. de sérum du lapin n° 4. 8 février, température : toujours à 40°,7, appétit affaibli, selles normales; nouvelle injection de 4 cc. de sérum du lapin n° 4. Enfin le 9 février 2 cc. du même sérum. Malgré ce traitement l'état fébrile continua pendant longtemps, l'appétit resta affaibli et le lapin diminua de poids (1 600 gr.). Le 16 février survint une synovite de l'articulation tibio-tarsienne gauche antérieure et, au lieu d'injection, un abcès du volume d'un œuf d'oie. Mais plus tard tout rentra dans l'ordre et le lapin se rétablit complètement. L'abcès fut incisé; déformation et ankylose de l'articulation lésée; la température redevint normale et le lapin augmenta de poids ; le 25 mars il atteignait presque 2 100 gr.

Le lapin-témoin n° 51 (2 000 gr.) reçut le 5 février 1893, en injection sous-cutanée, 3 cc. de la même culture virulente que les lapins n°s 47 et 48. Le 6 février température 40°,2, diarrhée, anorexie complète. 7 février, diarrhée persistante, température 40°,8, abattement, appétit affaibli. 8 février, température 41°,6, diarrhée disparue, anorexie complète. Dans la suite, la température du lapin continua à rester élevée (40°,2-41°,6) jusqu'à la mort; il survint, au lieu d'injection, un abcès qui s'étendit ensuite à toute la moitié gauche de l'abdomen et à la moitié supérieure de la jambe gauche antérieure, et le poids diminuant progressivement jusqu'à 1 380 gr., le lapin succomba le 5 mars 1893, c'est-à-dire 28 jours après l'injection. A l'autopsie, outre la suppuration du tissu cellulaire sous-cutané sus-décrit, on constata la présence d'une pneumonie gauche. Le sang et les organes fournirent des cultures pures de streptocoque.

Ces expériences démontrent que le sérum des animaux immunisés contre le streptocoque, à un degré plus ou moins *notable*, exerce une influence sur la marche de la septicémie ayant déjà éclaté. Cette influence est d'autant plus accusée que le sérum est introduit en quantité plus élevée (2-3 cc. par kilogr. d'animal) et que les injections sont répétées pendant quelques jours. Cette action, semble-t-il, est attribuable

à ce que le sérum curatif s'oppose à l'éclosion de la septicémie aiguë et à ce que, dans une certaine mesure, il peut être considéré comme une médication abortive de cette affection. Mais comparable en cela à l'immunité artificielle contre le streptocoque, le sérum curatif n'entrave nullement le développement des processus septiques locaux.

Enfin l'expérience suivante montre encore, d'une manière plus accusée, l'action curative du sérum des animaux immunisés contre le streptocoque. Ayant provoqué la septicémie chez les deux lapins n° 57 (2 150 gr.) et n° 58 (2 150 gr.), on soumit le lapin n° 58 au traitement par le sérum du lapin immunisé n° 37 injecté une seule fois à dose élevée (8 cc.). Cette dose suffit pour couper court à la septicémie déjà en évolution et le lapin était rétabli complètement dès le 3e jour, tandis que le lapin-témoin n° 57, ayant reçu la même dose (5 cc.) de la même culture virulente, succomba le 13e jour avec les phénomènes ordinaires de la septicémie (température constamment élevée jusqu'à 40°,5, anorexie, diarrhée).

Il en résulte donc que les doses élevées de sérum curatif, 4-5 cc. par 1 kilogr. d'animal, possèdent le pouvoir de couper court, en 3-4 jours, à une septicémie déjà en évolution.

On avait déjà vu par les expériences précédentes que le sérum des animaux immunisés est impuissant à guérir les processus septiques inflammatoires locaux; mais néanmoins j'ai institué encore les deux expériences suivantes qui souligneront ce fait avec plus d'énergie.

Le lapin n° 59 (2 350 gr.) a reçu le 29 mars 1893, en injection intrapéritonéale, 4 cc. d'une culture virulente de streptocoque. Pendant l'injection on piqua à plusieurs reprises le péritoine avec l'aiguille de la seringue pour provoquer plus sûrement la péritonite; et, toujours dans le même but, on malaxa énergiquement le ventre et les intestins après l'injection.

Le 30 mars la température du lapin monta à 40°,5, l'appétit fut affaibli et il y avait de la diarrhée. C'est alors que je lui injectai sous la peau 10 cc. de sérum curatif du lapin n° 37. A partir de là la température descendit à la normale et pendant toute la durée de l'expérience se maintint à 38°,7-39°. Mais la diarrhée persista de même que l'anorexie et le lapin succomba le 10 avril 1893, c'est-à-dire le 12e jour après l'injection. A l'autopsie : péritonite fibrino-purulente généralisée et pleurésie gauche de même nature et de volume énorme.

Le lapin-témoin n° 61 (2 170 gr.) reçut, avec les mêmes manipula-

tions, en injection intra-péritonéale, 4 cc. de culture virulente et succomba le 6e jour à une péritonite septique fibrino-purulente, mais, par opposition au lapin n° 59, il présenta pendant toute la durée de l'expérience un état fébrile assez marqué (40°,5).

Ainsi, même introduit à dose élevée (5 cc. par 1 kilogr. d'animal), le sérum des animaux immunisés contre le streptocoque ne s'oppose pas au développement des processus septiques inflammatoires locaux, quoiqu'il rende l'animal apte à lutter pendant un temps assez notable et recule l'issue fatale pour un laps de temps plus ou moins considérable.

IV

Les observations cliniques montrent qu'une attaque d'érysipèle ne met nullement à l'abri de la récidive. Ainsi Cachera[1] écrit que :

1) L'érysipèle peut se répéter presque indéfiniment;

2) Ces récidives surviennent presque toujours au même endroit; et

3) A cet endroit on peut constater le streptocoque érysipélateux à l'état latent même dans les intervalles entre les attaques.

Vers la fin de sa thèse, l'auteur rapporte l'histoire de quelques malades chez lesquels l'érysipèle récidivait tous les ans, plusieurs fois par an et même tous les mois.

D'après Jaccoud[2], les premières attaques d'érysipèle sont d'ordinaire très accusées par leur intensité et leur durée; elles s'affaiblissent au fur et à mesure de leur répétition. Chaque attaque joue pour ainsi dire le rôle d'une vaccination.

S'il est vrai qu'elle ne confère pas d'immunité contre l'affection elle-même, le malade continuant toujours à souffrir de l'érysipèle, l'attaque lui confère tout de même de l'immunité symptomatique; le degré de cette immunité est proportionnel au nombre des attaques subies.

Les observations cliniques que nous venons de rapporter

1. Cachera (Charles). *Contribution à l'étude de l'érysipèle à répétition.* Paris, 1891.
2. Jaccoud. Clinique 1885-1886.

sont en harmonie complète avec les résultats que donnent les expériences de laboratoire.

La clinique aussi bien que les expériences nous enseignent qu'il est impossible d'obtenir l'immunité absolue contre le streptocoque. Quant à l'immunité « symptomatique » de Jaccoud, on l'observe aussi bien chez l'homme que chez les animaux.

S'appuyant sur ces données, on peut se hasarder à prédire l'avenir réservé à la thérapie par le sérum sanguin (*Blutserumtherapie*) dans le traitement des affections septiques.

En se servant, pour l'immunisation contre le streptocoque, d'animaux plus gros et plus vigoureux et ayant obtenu de la sorte des individus immunisés à un degré plus ou moins élevé, on arrivera à préparer du sérum curatif en quantités suffisantes pour qu'on puise l'employer pour le traitement de l'homme.

Tout en ne prétendant pas trouver dans le sérum un remède guérissant complètement les affections septiques, il est permis toutefois de supposer qu'il rendra l'organisme malade apte à éviter l'issue fatale par septicémie aiguë, d'où possibilité de localiser le processus septique.

Grâce à cette circonstance et en instituant le traitement médical et chirurgical approprié dans chaque cas donné, il deviendra possible de sauver beaucoup de malades chez lesquels les médications usitées jusqu'à présent se sont montrées absolument impuissantes.

Les résultats obtenus par nous peuvent être résumés dans les propositions suivantes :

1) Le meilleur procédé, pour immuniser les lapins contre le streptocoque, consiste à employer la méthode des vaccinations successives, en commençant par des cultures stérilisées par la chaleur et en recourant ensuite à des cultures virulentes à dose progressivement croissante.

2) Grâce à ce procédé on arrivera à obtenir des animaux supportant sans troubles aucuns des doses de 5 à 10 fois supérieures aux doses fatales pour un animal non vacciné.

3) On ne réussit jamais à obtenir des animaux absolument réfractaires au streptocoque.

4) L'immunité contre le streptocoque conférée à l'animal ne le préserve pas contre les processus septiques locaux.

5) Ce fait peut être considéré comme la cause prochaine de la mort survenant chez les animaux auxquels on injecte graduellement des doses de plus en plus élevées de cultures virulentes de streptocoque.

6) Le sérum des animaux immunisés contre le streptocoque, même à un degré plus ou moins élevé, ne tue pas les cultures virulentes de streptocoque qui y prospèrent aussi bien que sur le sérum ordinaire.

7) La virulence des cultures développées sur le sérum des animaux immunisés ne diffère, semble-t-il, en rien de la virulence des cultures développées sur le sérum ordinaire.

8) Le sérum des animaux immunisés contre le streptocoque vaccine plus ou moins de nouveaux animaux contre le streptocoque ; quant au degré de cette vaccination, il est proportionnel à la hauteur des doses employées pour l'immunisation.

9) L'immunité conférée aux animaux à l'aide du sérum vaccinant ne diffère en rien de l'immunité conférée par d'autres procédés et ne préserve pas contre les processus septiques locaux.

10) Le sérum des animaux ayant supporté une seule et unique dose mortelle d'une culture virulente de streptocoque, c'est-à-dire, ayant, pour ainsi dire, obtenu l'immunité seulement au premier degré, n'exerce aucune influence sur la marche de la septicémie déjà en évolution, du moment qu'on l'injecte en doses peu élevées (à 1 cc. par 1 kilogr. d'animal) quoique répétées.

11) Le sérum des animaux, auxquels on a conféré l'immunité à un degré plus ou moins élevé, exerce une influence manifeste sur la marche de la septicémie déjà en évolution ; cette influence s'accroît progressivement avec l'augmentation des doses de sérum injectées.

12) Les processus septiques inflammatoires locaux continuent à évoluer malgré le traitement par le sérum des animaux immunisés contre le streptocoque : à ce point de vue le sérum est presque absolument inactif.



13) Ainsi, en s'appuyant sur les expériences entreprises jusqu'à présent, on est autorisé à croire que, introduit à doses élevées (3-5 cc. par kilogr. d'animal), le sérum des animaux immunisés contre le streptocoque est à même de couper court à une septicémie déjà en évolution ou, du moins, de la rendre chronique, ce qui, en localisant les processus septiques, permettra à l'organisme de se rendre lui-même maître de l'affection.

II

SUR LA PATHOGENIE DU DIABÈTE

NOUVELLES RECHERCHES

ET

REVUE CRITIQUE DES HYPOTHÈSES ÉMISES A CE PROPOS

Par M. le professeur **N. de DOMINICIS** (de Naples).

Après la découverte faite dans ces derniers temps (en 1888), de l'influence qu'exerce la suppression du pancréas sur la production du diabète (Mering-Minkowski, De Dominicis), découverte déjà prévue par des observations cliniques et anatomo-pathologiques (Bouchardat, Popper, Cantani, Seegen, Lancereaux), beaucoup d'études ont été faites pour en connaître la cause, et surtout pour expliquer la pathogénie de la glycosurie. En attendant il est nécessaire de faire remarquer que si MM. v. Mering et Minkowski conviennent parfaitement avec moi que la suppression du pancréas donne lieu chez tous jusqu'à la mort; les animaux, de toutes espèces, à une prompte cachexie allant ils affirment aussi que la glycosurie ne fait jamais défaut quand le pancréas a été totalement enlevé, ou même s'il n'en reste que la douzième ou la onzième partie.

J'ai constaté que si dans la plupart de mes expériences l'extirpation totale du pancréas a été suivie de glycosurie avec cachexie, polyphagie, polyurie, polydipsie, azoturie et phosphaturie, dans un nombre considérable de cas la glycosurie n'a pas eu lieu et cependant les autres phénomènes se sont tous vérifiés.

Après nous, les mêmes constatations ont été faites par MM. Hédon, de Renzi, Lépine, Rémond (de Metz), Sansoni, Gaglio, Cavazzani, Thiroloix, Capparelli, etc.

Parmi ces expérimentateurs quelques-uns confirment les résultats obtenus par moi (de Renzi, Rémond (de Metz), Cavazzani) et quelques autres les résulats obtenus par Mering et Minkowski.

Un de ceux-ci, M. Hédon (de Montpellier), est si bien convaincu qu'il n'hésite pas à écrire que « tout expérimentateur qui viendrait dire aujourd'hui que le diabète sucré n'est pas constant après l'extirpation du pancréas, chez les chiens, ne saurait appuyer son assertion que sur des expériences mal conduites » ; et pour débarrasser le terrain, il trouve convenable de qualifier « d'extirpations incomplètes » les expériences dans lesquelles je n'ai pas obtenu la glycosurie.

« Les expériences, dit-il ensuite, dans lesquelles M. de Dominicis a enlevé la rate après l'extirpation du pancréas sans produire la glycosurie doivent être récusées, parce que cet auteur n'a pas toujours obtenu le diabète sucré après l'ablation du pancréas, et que ces résultats négatifs correspondent évidemment à des extirpations incomplètes. La facilité avec laquelle il paraît avoir obtenu la guérison des animaux l'indique assez » [1].

Et M. Hédon ne s'aperçoit même pas de la contradiction dans laquelle il se trouve en parlant de ces expériences, dans une desquelles la glycosurie qui apparut immédiatement dans les trois premiers jours après l'extirpation du pancréas disparut ensuite, et pendant vingt jours consécutifs l'on ne put trouver aucune trace de sucre dans les urines; et dans l'autre cas le sucre était en si petite quantité qu'il ne surpassait la proportion que d'un pour mille, bien que l'extirpation totale ait été pratiquée.

Je voudrais maintenant demander tout bas à M. Hédon comment il a remis en fonction le pancréas pendant le temps que la glycosurie a manqué !

Quant à moi, j'extirpe tout le pancréas en un seul temps

1. Hédon, *Sur la pathogénie du diabète*, etc. (*Archives de physiologie normale et pathologique*, n° 2, pp. 247-250, année 1892.)

avec rapidité et avec délicatesse, en liant préalablement les vaisseaux sanguins, en évitant de cette sorte les hémorragies et les traumatismes du duodénum et du foie; et plusieurs fois j'ai pratiqué l'extirpation du pancréas en présence des commissions de l'Académie de médecine et de chirurgie, comme devant tous les professeurs de notre Faculté, et de tous ceux qui ont bien voulu constater *de visu* ce que j'ai affirmé.

Hédon, au contraire, comme lui-même l'affirme, rencontre une si grande difficulté pour extirper tout le pancréas, qu'il est obligé de le faire en plusieurs temps, et après avoir atrophié la glande par une injection de paraffine dans son conduit excréteur.

Il écrit avoir fait 60 extirpations de pancréas et n'avoir réussi à faire survivre que 21 des animaux opérés; que ceux-ci n'ont échappé à la mort immédiate qu'en ayant subi préalablement l'injection de paraffine.

« Tous ceux (ce sont ses propres expressions) qui ont subi l'extirpation du pancréas en une seule fois sans injection de paraffine dans le canal de Wirsung sont morts au bout de un à quatre jours. Les grandes difficultés, inhérentes à l'opération, expliquent facilement nos insuccès et ceux des autres expérimentateurs [1]. »

M. Hédon, Minkowski et autres ne savent donc pas concevoir comment on parvient à surmonter les grandes difficultés qu'ils rencontrent. Il faut le leur montrer, et j'espère pouvoir le faire bientôt.

Je dois m'arrêter sur cette question des difficultés de l'extirpation totale du pancréas, parce qu'elle me semble de grande importance, aussi bien pour la pathogénie de la glycosurie, que pour expliquer d'autres phénomènes qui se manifestent dans le diabète interprété dans un sens très large, eu égard à la physio-pathologie des échanges matériels dans l'économie.

En peu de mots je résumerai ce que j'ai observé dans les nombreuses expériences que j'ai faites :

1. *Archives de physiologie normale et pathologique*, n° 2, p. 246, année 1892.

Depuis le mois de novembre de l'année 1888 j'ai effectué une longue série d'extirpations complètes de pancréas sur des animaux d'espèces différentes, de résection, d'écrasement, cautérisations et destructions partielles de cette glande, comme on peut s'en assurer en consultant le *Journal international des sciences médicales*, les *Actes de la Royale Académie de médecine et chirurgie*, la *Gazette hebdomadaire*, la *Münchner Medizinische Wochenschrift*, etc., où plusieurs fois j'en ai fait mention.

J'ai pratiqué sur les chiens plus de 120 extirpations totales avec survie des animaux; sans compter deux extirpations sur des agneaux, une sur un porc et plusieurs sur des lapins, d'autres sur des chats, des dindons, pratiquées par mon assistant De Sena.

Les opérations suivies de mort dans les premiers jours ont été très rares, et je n'en ai tenu compte que quand les animaux ont été tués en vue de quelque recherche.

J'en ai fait aussi pour des confrères ou étudiants qui me les ont demandées pour étudier la question du diabète expérimental.

J'ai eu le plus grand soin de mettre l'expérience dans les conditions les plus naturelles, et pour cela, outre la simplicité et la délicatesse du procédé opératoire, j'ai tenu les animaux avant et après l'opération dans ma maison, sauf quelques exceptions, afin de pouvoir bien les surveiller et en même temps les tenir dans un endroit hygiénique bien adapté au meilleur résultat des expériences [1].

Quand j'ai fait l'ablation totale, je l'ai toujours faite en un seul temps, et avec rapidité. Ceux qui provoquent préalablement la sclérose et l'atrophie du pancréas avec plusieurs laparotomies me paraissent dénaturer en quelque manière l'expérience.

1. Lors de mon passage récent à Paris, j'ai pratiqué, dans le laboratoire de M. le professeur Straus, l'ablation du pancréas sur un chien. L'opération n'a pas duré plus de 15 minutes; la plaie se réunit par première intention et l'animal devint diabétique. Les personnes témoins de cette expérience ont pu s'assurer avec quelle rapidité et quelle sûreté on arrive à enlever la totalité du pancréas.

Divers expérimentateurs ont constaté ce que j'ai vu moi-même, à savoir :

1° Les animaux privés du pancréas sont, sans exception, tous sujets à une profonde et rapide cachexie qui en peu de temps (un, deux, trois mois, rarement plus tard) les mène à la mort.

Ils présentent constamment de la polyphagie, de la polydypsie, de la polyurie, plus ou moins d'azoturie, de phosphaturie, d'acétonurie, de parésie des pattes postérieures, etc.

La glycosurie, excessive ordinairement, chez la plupart des chiens, peut cependant manquer dans un nombre notable de cas.

2° Les lésions anatomiques macro- et microscopiques ont été constantes et identiques chez ceux qui ont eu une forte glycosurie comme chez ceux qui n'en ont jamais eue : et parmi les plus importantes de ces lésions mérite d'être signalée la dégénération atrophique du foie et de la moelle épinière.

3° L'action physiologique de certaines substances, comme la saccharine et l'iodoforme, ayant fait augmenter trois et quatre fois la quantité des urines dans les vingt-quatre heures, n'a pas fait diminuer la quantité du sucre, alors que le régime alimentaire n'a pas été modifié; ont agi en sens contraire les sels de cuivre et le carbonate de soude (en les injectant dans les veines ou sous la peau).

4° La transfusion du sang de la veine porte d'un chien sain et en pleine digestion duodénale dans la jugulaire d'un chien diabétique a fait doubler la quantité de sucre dans les urines des premières huit heures qui ont suivi l'opération.

5° Le glycogène n'a jamais disparu entièrement dans le foie des animaux auxquels fut enlevé le pancréas : sauf dans un cas dans lequel le foie était devenu gras comme le foie d'une oie, et où l'on ne trouva que çà et là de petites parties qui conservaient encore l'aspect normal du parenchyme, et où la glycosurie fut intense jusqu'à la mort de l'animal qui fut tué.

6° La glycosurie ne s'est jamais rencontrée sans l'azoturie et la phosphaturie, tandis que celles-ci n'ont jamais manqué même quand la première faisait défaut.

7° L'acétonurie est inconstante et se trouve toujours en rapport avec les désordres de la digestion. Les phénomènes nerveux attribués à l'acétonurie n'ont pas démontré le rapport présumé.

Les résultats notés dans les expériences de beaucoup d'observateurs s'accordent uniformément sur la grave cachexie qui a toujours lieu à la suite de la suppression totale du pancréas.

Le même accord ne règne pas à l'égard de la glycosurie, puisque quelques-uns avec Minkowski s'obstinent à croire que la glycosurie a toujours lieu, tandis que d'autres avec moi ont obtenu des résultats différents.

Cela exposé, examinons à présent la question de la pathogénie de la glycosurie diabétique, ou du diabète, comme on dit en un seul mot.

La pathogénie de la glycosurie diabétique, avec toutes les nombreuses observations cliniques, les observations anatomo-pathologiques et les recherches expérimentales du laboratoire est un sujet qui a agité et agite encore les physio-pathologistes. Sur ce point j'examinerai en peu de mots les plus importantes conjectures et hypothèses que l'on a faites.

Les plus récentes hypothèses à propos du diabète pancréatique sont au nombre de trois.

a. Une d'elles attribue au pancréas deux sécrétions : le suc digestif qui se verse dans le duodénum, et qu'ils disent *externe*, et un ferment *sui generis* qui passe directement dans le sang ; de sorte que le pancréas doit être considéré comme une glande vasculaire (Minkowski, Lépine, Hédon et d'autres).

b. Une autre hypothèse explique la glycosurie diabétique par une action nerveuse, mais interprétée d'une manière variable (Lancereaux, Thiroloix, Cavazzani et d'autres).

c. Une troisième hypothèse enfin subordonne tout à de graves dérangements de la digestion intestinale par défaut du suc pancréatique et par un mécanisme encore mal connu (Cantani, de Dominicis).

Minkowski s'est convaincu que l'extirpation complète du

pancréas, ou même s'il n'en reste qu'une douzième ou onzième partie, produit constamment le diabète sucré par défaut de quelque fonction spéciale du pancréas; il suppose que quelque chose passe de la glande directement dans le système lymphatique, ce qui serait précisément un ferment qui contribue à la décomposition du sucre dans l'organisme. Si ce ferment manque, alors aurait lieu la glycosurie[1]. Selon cet auteur ni la suppression du suc pancréatique, ni les lésions secondaires à l'ablation du pancréas, ni les influences nerveuses ne peuvent expliquer la genèse du diabète pancréatique. Il est conduit à cette conviction par des faits que lui-même et d'autres ont observés, à savoir que la simple ligature du canal de Wirsung et les extirpations partielles du pancréas ne sont pas suivies de diabète.

Une dernière expérience que j'ai faite vient à propos pour trancher la question.

J'ai lié le canal de Wirsung et j'ai détaché tout le pancréas du duodénum en respectant parfaitement sa circulation sanguine.

Eh bien! j'ai obtenu le diabète sucré, qui ne différait en rien de celui qui résulte de l'ablation totale du pancréas.

Ceux qui ont lié ce canal, je crois, n'ont pas interrompu toute relation entre le pancréas et le duodénum, de sorte que la sécrétion de cette glande a pu continuer à se verser dans l'intestin par d'autres voies.

Minkowski croit avoir péremptoirement démontré son hypothèse par des expériences tout à fait récentes, et qui consistent en cela : En greffant des parties de pancréas au dehors de la cavité abdominale chez plusieurs chiens, après avoir extirpé tout le pancréas, il n'a pas observé le diabète, qui ensuite est apparu aussitôt qu'il a enlevé les parties greffées.

Cette expérience fut ponctuellement, comme toujours, répétée et confirmée par M. Hédon.

Moi, pourtant, ayant répété ces expériences, je n'ai point obtenu les mêmes résultats. J'ai pratiqué plusieurs greffes suivant la méthode d'Hédon, c'est-à-dire en déplaçant dans un premier temps la portion antérieure du pancréas en dehors de l'abdomen, *au-dessous* de la peau, extirpant en un second temps toute la portion interne du pancréas. Eh

1. *Archiv. für Pathol. und Pharmac.*, 1892.

bien! chez trois chiens, quand même le quart ou le tiers du pancréas était bien greffé sous la peau, aussitôt que j'ai enlevé le reste contenu dans la cavité abdominale, il s'est manifesté une glycosurie intense. Dans un cas on a noté 90 à 100 p. 1 000 de sucre dans les urines.

Chez deux chiens opérés de la même façon (résection de la portion interne), la glycosurie n'eut pas lieu, non plus que les autres phénomènes de la suppression du suc pancréatique dans l'intestin. A l'autopsie je constatai que la partie greffée était encore attachée au duodénum.

Dans un autre cas, l'ablation de la partie intra-abdominale après la greffe ne fut pas suivie de glycosurie, mais se manifestèrent tous les autres phénomènes de dérangements digestifs qui ont lieu lorsque le pancréas est enlevé. Quelques jours après, j'extirpai la partie greffée; cependant la glycosurie ne se produisit point. L'animal continua à maigrir jusqu'à la mort.

Lépine, auquel nous devons d'importantes expériences, a cru et croit encore que le pancréas forme un ferment spécial qui passe directement dans le sang, où il décompose le glucose, et lui donne le nom de ferment glycolytique. S'il vient à faire défaut, alors auraient lieu l'hyperglicémie et la glycosurie consécutives.

Il explique l'intermittence de la glycosurie dans les cas où le pancréas fait entièrement défaut en admettant qu'il y a des réserves du ferment glycolytique ; il croit en outre que ce ferment peut avoir d'autres sources que le pancréas.

Lépine croit aussi que la glycosurie par empoisonnement par la vératrine ou la phloridzine doit être attribuée, différemment de celle d'origine pancréatique, à une hyperproduction de sucre dans l'organisme.

Il est obligé d'avouer que le diabète pancréatique est une maladie compliquée, et pour interpréter le phénomène remarqué par v. Mering et Minkowski que le glycogène hépatique diminue avec rapidité dans le diabète expérimental, il ne nie pas qu'outre la glycolyse, on peut avoir une formation exagérée de sucre dans le foie.

Enfin il admet que dans certaines conditions les peptones peuvent être transformées en sucre[1].

1. Expériences faites avec Barral et Metroz. (*Comptes rendus*, t. CXV, p. 304, août 1892.)

Hédon s'est toujours de plus en plus convaincu que le diabète déterminé par l'ablation du pancréas ne dépend ni du défaut de sécrétion extérieure ni des lésions des organes voisins (vaisseaux ou nerfs); mais qu'il faut plutôt l'attribuer à la suppression d'une fonction spéciale de cette glande, qui agit comme une glande sanguine; il fut affermi dans cette conviction par les dernières expériences de Minkowski, répétées par lui-même, consistant à greffer des portions de pancréas en dehors de la cavité abdominale.

Il semble à Hédon que quand même il serait bien démontré que le pancréas possède la qualité de glande sanguine, il est néanmoins encore difficile de déterminer la nature de son action. S'il trouve séduisantes les recherches de Lépine, il ne saurait admettre que le ferment glycolytique ne se trouve jamais dans le pancréas contrairement à ce qui arrive pour les autres glandes sanguines. Ayant tenté à la suite de beaucoup de recherches de faire diminuer le titre d'une solution de sucre en ajoutant ou des morceaux de pancréas immédiatement après l'extirpation, ou une infusion de la glande broyée dans de l'eau ou de la glycérine, il n'a jamais réussi.

A Lépine qui dit n'avoir jamais trouvé accumulé dans le pancréas le ferment supposé, il répond que dans un pancréas récemment extirpé la vitalité des cellules glandulaires ne pouvant être abolie tout d'un coup, on devrait trouver dans le pancréas une accumulation du ferment, ce qui ne se vérifie pas.

Hédon croit que dans le sang des animaux diabétiques il n'y a pas un agent diabétogène; il invoque le résultat d'une de ses expériences que voici : En transfusant 300 grammes de sang d'un chien fortement diabétique, dont les urines contenaient 71,4 p. 100 de sucre, et le sang 4,22 p. 100, directement de la carotide dans la jugulaire d'un autre chien, qui, malgré l'extirpation totale du pancréas ne présentait dans les urines que tout au plus 1 p. 100 de sucre, cette proportion ne s'est pas augmentée après la transfusion. Il lui semble, en effet, résulter de l'ensemble des observations de tous les expérimentateurs, en y comprenant les siennes, qu'il y a un rapport entre l'intensité variable du diabète qui prend naissance à la

suite de l'ablation du pancréas, et la propriété plus ou moins bien conservée de l'organisme de former du glycogène, mais il déclare qu'en admettant tout cela, il estime que la vraie cause du phénomène est encore à trouver. Il déclare enfin que le problème le plus compliqué est toujours la recherche des causes de l'azoturie.

L'interprétation qui subordonne la dénutrition azotée, et conséquemment l'azoturie à la consommation des hydrates de carbone ne lui semble pas applicable à tous les cas. En effet, il a observé un chien qui malgré l'extirpation totale du pancréas, avait eu un diabète très léger, et cependant maigrissait et présentait l'ensemble bien connu de la cachexie.

Que faut-il dire des conjectures et des convictions de ce confrère?

Il ne lui réussit pas d'obtenir une diminution du titre d'une solution de glycose ni avec une infusion, ni avec des morceaux de pancréas, et il nie pour cela, contrairement à l'avis de Lépine, l'accumulation d'une substance glycolytique; il nie que le sang des diabétiques ait un pouvoir diabétogène et il convient néanmoins que le pancréas est une glande sanguine, qui forme un ferment glycolytique. Il récuse le fait observé par d'autres, à savoir qu'après l'extirpation totale du pancréas, la glycosurie peut manquer ou ne se manifester que faiblement; et cependant il rapporte des cas observés par lui-même, où la glycosurie a manqué tout à fait pendant vingt jours, ou l'on n'en constata qu'une très petite trace (1 p. 100).

J'avoue que j'admire l'attitude expérimentale de ce collègue, mais je n'ai pas encore compris sa manière de raisonner.

L'hypothèse d'un ferment spécial versé du pancréas dans le sang directement ne peut donc se soutenir.

Gley a fait une autre expérience : il a lié toutes les veines pancréatiques, et ensuite il a vu se produire la glycosurie. Trois seulement des sept animaux qui subirent cette opération eurent la glycosurie, deux temporairement et un durablement.

Il se croit pour cela autorisé à admettre dans le pancréas une sécrétion spéciale qui passe directement dans le sang et qui sert à transformer les matières sucrées dans l'économie.

C'est l'hypothèse de Minkowski ou à peu près. En l'absence de cette sécrétion pancréatique, la transformation et l'emploi des matières sucrées n'auraient pas lieu, et ainsi s'effectuerait leur élimination, d'où la glycosurie.

Que faut-il penser de cette conclusion? La ligature de toutes les veines du pancréas ne conduit-elle pas à la mort de la glande? Et puis il y a quatre insuccès sur sept expériences, et on pourrait même dire six insuccès, parce que dans deux cas il trouva seulement une glycosurie passagère. Du reste, cette hypothèse tombe sous la même critique que la précédente.

Thiroloix ayant observé que la destruction du pancréas, obtenue par injections à travers le canal de Wirsung, n'était pas suivie de glycosurie, crut que la condition efficiente de la glycosurie était le traumatisme qui frappe les nerfs dans la manœuvre opératoire et dans ses conséquences anatomiques. Il se conformait ainsi à la théorie du diabète nerveux de Lancereaux.

Il dit avoir montré que l'on peut réduire le pancréas à l'état d'un simple cordon fibreux, sans produire de glycosurie et sans déranger la nutrition, ce qui l'autorise à soutenir avec tous les physiologistes modernes, que la suppression du suc pancréatique n'a aucune influence sur la pathogénie du diabète.

En attendant, il a répété l'expérience du disloquement du pancréas, comme l'a fait Hédon. Vingt-cinq jours après, il enlève la portion abdominale avec le pédoncule nervo-vasculaire, laissant sous la peau une bonne partie bien greffée, ce dont il s'assura par la continuation du flux du suc pancréatique normal, sans jamais observer de glycosurie, si ce n'est d'une façon passagère; l'animal demeure en parfaite santé. Au bout de vingt jours de cette deuxième opération, c'est avec surprise qu'il vit se manifester une glycosurie intense avec tous les autres phénomènes du diabète. Pour expliquer cet événement, il pense qu'il a dû y avoir suppression, pour des raisons inconnues, de l'absorption de la sécrétion interne du pancréas. Ceci le force à modifier sa première opinion et à se conformer à l'hypothèse de Lépine, avec cette variante que peut-être l'innervation exerce son influence sur la sécrétion

interne. Les conjectures de Thiroloix manquent de base, il me semble, et quand il dit qu'ayant réduit le pancréas en un cordon fibreux, il n'a pas vu paraître la glycosurie, je ne conçois pas comment le pancréas peut être détruit pour toutes ses fonctions, sauf la prétendue sécrétion interne.

Pour confirmer l'action décomposante exercée sur les matières sucrées par une sécrétion spéciale du pancréas, Capparelli (de Catane) relate une expérience faite par lui et que voici. En injectant dans le péritoine de petits morceaux (le quart ou la moitié) d'un pancréas frais, enlevé à un chien, émulsionnés simplement dans de l'eau salée au 0,76 p. 100, bien stérilisée, et le tout fait avec rapidité, il a vu, chez un chien diabétique, après quatre heures, diminuer le sucre de 27 à 5 p. 100[1].

Gley et Thiroloix ont trituré le pancréas frais avec du sable stérilisé ; ils en ont filtré l'extrait et l'ont injecté dans la cavité du péritoine d'animaux diabétiques, mais ils n'ont obtenu aucune modification dans la proportion de la glycosurie.

Quant à moi, j'ai vu temporairement seulement cesser la glycosurie chez les chiens sans pancréas quand j'ai exécuté sur eux n'importe quel traumatisme (extirpation de la rate, résection intestinale, amputation de cuisse, etc.), ou par l'injection dans les veines d'eau pure ou d'une solution de carbonate de soude à 1 p. 100.

L'expérience de Capparelli n'a donc aucune importance.

Cavazzani frères, assistants à l'Institut de physiologie de Padoue, ayant exécuté plusieurs extirpations de pancréas, ont, eux aussi, constaté que ces extirpations ne sont pas toujours suivies de glycosurie, et ont aussi constaté les lésions anatomiques que j'ai signalées dans le foie, dans la moelle épinière et dans les reins.

Pour expliquer la glycosurie pancréatique, ils se reportent à la doctrine de la glycogénie hépatique, et ils tentent de donner une théorie propre, en admettant que dans le diabète pancréatique il s'agit *d'un accroissement de production de sucre*

1. CAPPARELLI, *Études sur la fonction du pancréas et sur le diabète pancréatique.* (*Actes de l'Académie Giœnia des sciences naturelles de Catane*, vol. V, série 4, mars 1892.)

par le foie, déterminé par névroparalysie des filets nerveux du plexus hépatique qui serait blessé dans l'extirpation du pancréas.

Ils croient que dans le diabète pancréatique la cellule hépatique, sous l'influence du plexus hépatique, séparerait les molécules albuminoïdes du sang pour former du glucose plus qu'elle ne le fait dans les conditions normales. Les cellules hépatiques seraient sollicitées à cela parce que l'albumine alimentaire, sans l'action du suc pancréatique, se décompose plus facilement, et perd la propriété de se renouveler.

Ils repoussent les hypothèses de Minkowski, de Lépine, de Hédon, etc., pour les mêmes raisons exposées par moi, et ils rejettent aussi la mienne, qui soutient que la glycosurie est le produit d'un procès de désassimilation par auto-intoxication consécutif à la suppression du suc digestif du pancréas, parce que, « s'il en était ainsi, l'on devrait avoir le diabète dans tous les cas de ligature du conduit pancréatique, ou de fistules pancréatiques, ou de maladies du pancréas, etc., ce qui ne se vérifie pas; ou bien la glycosurie devrait cesser ou diminuer par le jeûne, ce qui ne se vérifie pas ».

Mais cette considération ne saurait pas s'accorder avec le fait que dans les cas de diabète humain comme dans ceux de diabète expérimental, il se vérifie précisément qu'après le jeûne la glycosurie se réduit aux plus petites proportions, ou cesse tout à fait.

L'objection que la ligature du canal de Wirsung, ou la fistule pancréatique, en empêchant que le suc se déverse dans l'intestin, ne produisent pas de diabète, n'est pas détruite. D'abord il n'y aurait rien d'étonnant à cela, puisque la suppression totale du pancréas ne produit pas toujours de glycosurie, comme cela ressort de leurs propres expériences. Et puis, ces auteurs pensent-ils que la ligature du conduit de Wirsung, ou une fistule pancréatique suffisent à empêcher n'importe quelle effusion du suc pancréatique dans l'intestin? Tout le monde connaît l'existence de conduits accessoires; et nous devons supposer que dans ces cas la glande se forme de nouveaux conduits pour verser sa sécrétion dans le duodé-

num, ou qu'en liant le canal de Wirsung les phénomènes d'autophagie qui ont été admis par tous, quand manque l'action digestive du pancréas, n'ont pas lieu. Mes dernières expériences du reste viennent trancher la question (voir page 483).

Je passe maintenant à leur hypothèse.

Bernard, comme l'on sait, admettait que le glucose se forme dans l'organisme, non pas aux dépens de l'alimentation hydrocarbonée, puisque après plusieurs mois d'une diète de viande exclusive, on avait encore la formation de glucose.

Contre la glycogénie hépatique de Bernard, beaucoup d'objections furent faites par Pavy, Lehmann, Donnet, Meissner, Ritter, Schiff, etc.

Seegen chercha à réhabiliter la théorie de Bernard, et il s'efforça de démontrer que les cellules hépatiques forment du glucose aux dépens des albuminoïdes et des graisses, puisque, en faisant agir une solution de peptone ou de graisse émulsionnée sur des morceaux de foie, l'on a pu constater une augmentation de sucre et de matières hydrocarbonées en général.

Le glycogène, au contraire, serait produit par le sucre alimentaire.

En se conformant à ces vues, les frères Cavazzani attribuent aux altérations du foie la glycosurie pancréatique parce qu'elles sont les plus précoces à se vérifier.

Au sujet de cette hypothèse, il me suffit de faire deux simples remarques :

1° D'un côté chez les chiens qui n'ont jamais présenté de glycosurie, ou en très petite quantité, l'on a trouvé les lésions bien connues du foie au même degré, sinon plus intenses que celles des chiens qui avaient été fortement glycosuriques. D'autre part, il est évident que plusieurs maladies hépatiques avec destruction du parenchyme et lésions semblables à celles qui se trouvent dans le diabète naturel et dans le diabète expérimental ne donnent pas lieu au diabète sucré, en exceptant quelque rare et légère glycosurie.

2° Quant à la neuroparalysie des filets du plexus hépatique, ils la supposent bien hypothétiquement. Il est certain

que si la destruction expérimentale ou naturelle du ganglion cœliaque a donné lieu à la glycosurie, elle ne l'a pas fait toujours, ou tout au plus en petites proportions, et seulement d'une manière transitoire. En outre, personne n'a parlé de destruction du plexus hépatique, et eux-mêmes ne l'ont pas démontrée.

J'ai lié l'artère hépatique et les nerfs qui l'accompagnent; j'ai oblitéré la veine porte, et je n'ai pas vu de diabète chez les vingt animaux qui ont été soumis à cette expérience, si ce n'est temporairement une très légère glycosurie, c'est-à-dire de 2 à 3 p. 100, pendant trois ou quatre jours, juste le temps que duraient les graves désordres intestinaux, et peut-être même pancréatiques. Il serait à désirer qu'on vérifiât bien l'expérience résultant de l'opération des Cavazzani qui, en excitant avec un courant électrique les filets du pléxus hépatique, ont vu augmenter la proportion du glucose dans le sang des veines sushépatiques, expérience du reste très ingénieuse et qui mérite d'être admirée. Néanmoins ce résultat ne me semble qu'un fait intéressant à rapprocher d'autres analogues. C'est une nouvelle preuve à ajouter aux exemples bien connus de glycosurie, comme celles qui résultent des empoisonnements par le curare, la phloridzine, la vératrine, etc., etc.

Hypothèse de l'auteur. — Les difficultés qui se rencontrent dans la recherche de la pathogénie de certains phénomènes compliqués, difficultés très graves en ce qui concerne la pathogénie du diabète pancréatique, expliquent les exagérations hypothétiques qui sont souvent faites.

Dans la recherche d'inconnues, souvent il arrive que l'esprit des investigateurs force même les faits les plus évidents à se plier à leurs conceptions subjectives.

Je ne prétends pas, moi non plus, être exempt de ce péché originel! J'ai, néanmoins, tâché de suivre sans passion les révélations des expériences en les mettant d'accord avec celles faites par la clinique éclairée par l'anatomie pathologique, et ainsi j'ai émis une hypothèse personnelle, prêt à la modifier si les faits la démontraient être insoutenable.

Toute la question roule donc sur la pathogénie de la glycosurie, et il me semble nécessaire que la théorie qui prétend

la résoudre mette d'accord tous les faits bien constatés par la clinique et par l'expérimentation.

La clinique a constaté ce qui suit :

1° Un diabète sucré et un diabète insipide qui, dans certains cas, se transforment l'un dans l'autre, c'est-à-dire que le diabète sucré devient insipide, et réciproquement l'insipide devient sucré.

2° Une évidente prédisposition héréditaire ou de famille au diabète sucré.

3° Le passage de certaines diathèses (*arthritisme*, *goutte*, *polyurie*, etc.), au diabète sucré.

4° Le diabète, qu'il soit sucré ou insipide, grave ou léger, est constamment accompagné d'azoturie, de phosphaturie et fréquemment, mais non toujours, d'acétonurie.

5° Dans les cadavres des diabétiques, quelquefois l'on a trouvé de graves altérations et même la destruction du pancréas, quelquefois l'on n'a rien trouvé, et, *vice versa*, dans certains cas avec altérations destructives de la glande, on n'a pas le diabète sucré.

L'expérimentation a constaté :

1° Qu'à l'extirpation complète du pancréas succède immanquablement la forme grave du diabète le plus fréquemment sucré, et bien des fois insipide.

Dans l'une comme dans l'autre se sont établies constamment, et avec la même intensité, la cachexie, la polyphagie, la polyurie, etc., et de même les lésions anatomiques.

2° Un traumatisme de toute sorte, d'une certaine intensité, a pu produire chez les animaux une glycosurie légère ou transitoire, comme aussi ce traumatisme a pu suspendre pour peu de temps chez les animaux la glycosurie préexistante, même à un degré très élevé.

Outre cela, il faut réfléchir que la glycosurie peut être déterminée par plusieurs raisons, et sur ce point il y a eu plein accord.

Je rappelle d'abord la glycosurie provoquée par Bernard au moyen de la piqûre du quatrième ventricule, et puis la glycosurie qui se produit par l'action de poisons, de fortes émotions morales, par méningite, tumeurs et autres mala-

dies du cerveau, par des altérations des fonctions du tube digestif, dans certains cas de cirrhose hépatique et ainsi de suite; mais toutes ces glycosuries ne sont ni constantes, ni intenses, ni durables. Enfin la glycosurie par extirpation expérimentale du pancréas elle-même n'est pas constante; quelquefois elle est intermittente, mais ordinairement elle est intense, grave et durable jusqu'à la mort.

Cela dit, s'il est vrai que le glucose est une substance dont la composition chimique est précisément définie, l'on ne peut nier que tous les moments étiologiques de la glycosurie doivent converger, quel que soit le mécanisme que l'on veut imaginer, vers un point pathogénétique commun.

Une théorie donc serait la bienvenue, celle qui serait propre à expliquer le mécanisme de la pathogénie de la glycosurie, quelle qu'en soit la cause, sans contrarier l'exactitude des phénomènes ou des faits observés. Et nous devons mettre d'accord les faits expérimentaux avec les faits cliniques.

Si la clinique a démontré qu'un diabète humain sucré peut devenir insipide et *vice versa*, ce serait absolument une absurdité que de vouloir attribuer la glycosurie dans ces cas à une lésion anatomique définie, les effets de laquelle devraient être constants comme la lésion qui les produit.

Et si l'expérimentation vient à confirmer ce que la clinique a révélé il y a longtemps déjà, pourquoi en être surpris, pourquoi s'y refuser comme à une chose invraisemblable, récusant une observation de fait?

Si la clinique nous a démontré et nous démontre tous les jours une prédisposition de famille au diabète et les passages non seulement de la forme insipide à la forme sucrée et *vice versa*, mais aussi de certaines *diathèses* comme la goutte, l'arthritisme, la polysarcie, etc., au diabète (un vrai darwinisme pathologique), l'interprétation de ce fait ne se peut certainement trouver dans un ferment formé par le pancréas ni dans la destruction ou irritation du plexus hépatique, ou dans des oscillations quantitatives du glycogène du foie, etc.; mais il me semble bien plus logique de la rechercher dans les conditions fondamentales biologiques des tissus.

J'ai déjà assez dit au sujet de l'hypothèse du ferment

diastasique et glycolytique, selon les vues de Minkowski, Lépine et Gley, comme de la théorie nerveuse de Lancereaux, Thiroloix et d'autres : je ne prétends pas exclure le foie ni les nerfs du complexus des moments pathogéniques du diabète pancréatique; notamment pour les nerfs, je pense qu'ils peuvent entrer, ou même qu'ils entrent toujours en jeu sous forme d'actions trophiques et vasomotrices, par une manière qui ne nous est pas encore bien connue.

La glycosurie par émotions psychiques [1] et par la piqûre de Bernard nous le démontrent incontestablement.

Lorsque des causes aussi différentes produisent un effet unique et homogène comme la glycosurie, nous devons convenir que le mécanisme de la pathogénèse ne peut se trouver en localisations et en activités différentes de l'économie.

Lorsque la glycosurie expérimentale aussi bien que la naturelle persistent dans bien des cas nonobstant la diète exclusivement azotée, et même après un jeûne prolongé, nous devons nécessairement en conclure que la formation du sucre doit avoir lieu aux dépens des tissus de l'organisme comme des matières alimentaires.

Les dernières et importantes expériences de Lépine, plus haut citées, confirment la possibilité d'une origine du sucre aux dépens des peptones dans le sang, et comme il fut déjà noté antérieurement, Seegen et d'autres ont reconnu la possibilité de la genèse du sucre aux dépens de la décomposition de l'albumine, et comme l'ont soutenu Pettenkofer et Voit. Je laisserai ouverte la question en ce qui regarde le glycogène de l'organisme dans la genèse du sucre, puisque sur l'importance biologique de ce corps nous n'avons pas de connaissances exactes. Mais, quels que soient son influence, sa participation, son rôle dans le mécanisme de la pathogénie du diabète sucré, nous devons toujours trouver l'agent qui le met en jeu.

Le glycogène des organes serait aussi la source du sucre dans l'organisme, d'après Krankow [2], qui s'est occupé de

1. De Renzi, De Dominicis et autres, *Influenza nervosa sulla origine del Diabete. Rivista clinica e terapeutica. An. VI.*

2. Krankow, *Sur l'origine du sucre dans le diabète, Wratsch,* n° 4, 1890; et *Centralbl. f. innere Med.,* n° 41, octobre 1890.

déterminer la quantité du sucre et du glycogène dans les différents organes et tissus des cadavres d'individus morts par diabète sucré, mais il apparaît, d'après cet auteur, à la suite de la dégénération cellulaire.

La distribution du glycogène des organes dans le diabète, dit-il, s'écarte fortement de la règle; ainsi le glycogène se trouve dans certains organes, dans lesquels à l'état normal il n'existe pas, par exemple dans le cerveau. Que devons-nous inférer de cela? Que le glycogène lui-même représente un corps métabolique, un produit de dégénérescence cellulaire, une matière réduisible en sucre, ou égale au sucre comme produit de la susdite dégénérescence. Mais la cause de tout cela reste toujours à élucider. Maintenant, arrivant au pancréas et à mon hypothèse pour expliquer la pathogénèse de la glycosurie diabétique, j'ai raisonné et je raisonne ainsi :

La base de cette pathogénèse doit être la caducité de la cellule, la facile décomposition des substances cellulaires et alimentaires. De telles modifications ne trouvent-elles pas leur rapport rationnel avec la suppression de la fonction du pancréas? Cette fonction est indispensable pour la digestion qui est une condition *sine qua non* pour la nutrition et l'activité normales de tous les tissus de l'organisme. Le défaut d'une si importante fonction, ainsi que tout le monde en convient, est suivi de cachexie grave, irréparable et rapidement progressive jusqu'à la mort.

Légitimement, à une telle cachexie se lient la caducité et la dégénérescence de la cellule et la décomposition du peptone et de l'albumine cellulaire.

Mais puisque chaque cachexie ne donne pas toujours lieu à la glycosurie, il doit y avoir quelque autre chose qui est capable de déterminer la formation du sucre aux dépens des substances ainsi modifiées.

En tenant compte de ce fait que la glycosurie se produit également, que les animaux soient nourris de matières amylacées, ou de viande seulement, ou de peptone, ou même qu'ils soient tenus à jeun pendant quelques jours, je me suis convaincu que le matériel d'où dérive le sucre qui s'élimine par

les urines est fourni par l'organisme à la suite d'un procès de désassimilation ou de dédoublement anormal.

Il fallait, en conséquence, chercher l'agent de ce procès de désassimilation. Alors je pensai à une action toxique exercée par une substance spéciale produite par les conditions modifiées de l'intestin à la suite du manque de suc pancréatique (*empoisonnement positif*); ou bien comme un produit de métamorphose anormal dans l'échange général de la matière organique par le défaut d'éléments réparateurs (*empoisonnement négatif*) et vraisemblablement pour l'une et pour l'autre cause réunies.

Le soupçon d'empoisonnement positif s'imposa en observant constamment le fait que le foie est rapidement atteint par de graves altérations nutritives tout à fait semblables à celles causées par le phosphore, par l'arsenic, etc.

Le défaut de glycosurie chez les animaux privés totalement de pancréas sans que pour cela les lésions anatomiques connues fissent défaut, n'ôte rien à mon hypothèse, puisque, dans les procès de dédoublement, les combinaisons chimiques diverses, pour des causes qui se cachent dans la profonde obscurité de la zoochimie, n'arrivent pas à la formation du glucose, ou aboutissent à un emploi différent dans l'économie. Une disposition spéciale de la cellule doit aussi être admise lorsque nous voyons que le diabète humain reconnaît une prédisposition de famille, ou une disposition acquise; car tout observateur constate le fait d'une alternance de la forme insipide et de la forme sucrée chez le même individu, et de l'intermittence de la glycosurie dans le diabète humain, comme dans le diabète expérimental.

En attendant, mon hypothèse qui explique chaque fait observé dans les cas de diabète humain et expérimental se concilie bien avec la différence des causes de la glycosurie et l'unité de l'effet. Nous pouvons bien expliquer comment la piqûre de Bernard, les empoisonnements divers avec la phloridzine, avec le curare, la vératrine, etc., les dérangements de la digestion (diabète alimentaire ou chylogène de Cantani), les émotions, les traumatismes divers ou les lésions du système nerveux, peuvent causer la glycosurie plus ou moins

transitoire ou permanente. Nous pouvons expliquer le fait expérimental observé par moi et d'autres, à savoir que les injections de solution de saccharine ou l'usage de l'iodoforme chez l'homme ou chez le chien diabétiques ont triplé et quadruplé la quantité journalière des urines et du sucre, le régime demeurant le même, comme cela s'observe aussi, à la suite de la transfusion de sang de la veine porte, qui aurait dû, en apportant à l'animal diabétique le ferment glycolytique, faire diminuer la quantité de la glycosurie; tandis que l'usage de sels de cuivre, de sulfonal, d'opium, font diminuer la glycosurie, et quelquefois la font totalement disparaître.

Toutes ces actions ne s'interprètent pas différemment que par les modifications de l'échange matériel, étant donné la caducité de la cellule par défaut de substances normales, convenablement préparées par la digestion pour réparer les pertes et conserver son intégrité chimique moléculaire.

Le système nerveux, et précisément la partie qui préside à l'échange matériel, doit certainement prendre part au complexus, et il le fait parce qu'il est excité anormalement et d'une manière spéciale, étant lui-même lésé dans sa nutrition, et parce qu'il trouve son action préparée par les conditions chimiques anormales des tissus.

L'hypothèse soutenue par moi d'une intoxication pour comprendre la pathogénie de la glycosurie n'a rencontré de faveur auprès de personne. Mais jusqu'à présent des réfutations sérieuses n'ont pas été élevées, selon moi.

J'ai cherché à appuyer mon hypothèse sur cinq chiens, rendus fortement glycosuriques par l'ablation du pancréas; j'ai pris l'intestin, je l'ai ouvert et mis pour vingt-quatre heures dans une solution hydro-alcoolique afin d'obtenir la solution des toxines que je soupçonnais incapables de provoquer la glycosurie.

Après un traitement chimique convenable, j'ai injecté ces produits dans le péritoine de chiens sains, tenus auparavant en observation.

Les urines de ces animaux recueillies après les injections pendant les premières quarante-huit heures, contenaient du glucose dans la proportion de 2 à 3 p. 1000. En répétant l'expérience avec le contenu intestinal d'animaux sains, ou du moins non diabétiques dans les mêmes conditions, la glycosurie ne s'est pas manifestée.

III

SUR L'ÉTIOLOGIE

DE

CERTAINES FORMES D'INFECTION HÉMORRHAGIQUE

BRONCHITES HÉMORRHAGIQUES — DUODÉNITE HÉMORRHAGIQUE

Par M. V. BABES

(TRAVAIL DE L'INSTITUT DE PATHOLOGIE ET DE BACTÉRIOLOGIE DE BUCAREST)

Le grand nombre de microbes qui se trouvent à l'état normal dans la cavité buccale et pharyngienne rend difficile l'appréciation des microbes des bronches.

D'autre part on rencontre assez rarement des cas mortels de bronchite pure, qui pourraient servir à des examens plus exacts.

Une autre cause qui a fait qu'on a peu insisté dans cette direction a été aussi probablement le travail de Besser (*Ueber die Bakterien der normalen Luftwege. Ziegler's Beitr*. Bd VI, 1889), qui semble prétendre que les bronches renferment même à l'état normal un certain nombre de microbes pathogènes (streptococci, pneumococci, staphylococci, etc.), de sorte que moi-même, ainsi que d'autres auteurs, avons abandonné, à un moment donné, nos recherches relatives à certains cas de bronchite où il y avait différents microbes semblables à ceux trouvés par Besser.

Ce n'est qu'en entreprenant des recherches plus étendues et en contrôlant le travail de Besser que je me suis convaincu

que cet auteur avait été bien exagéré en décrivant une série de microbes pathogènes dans les bronches normales, car les cas examinés par cet auteur ont été tous relatifs à des maladies des poumons ou des bronches, tandis que de mon côté, j'avais trouvé plusieurs cas, où chez des personnes bien portantes ayant succombé par accident, les petites bronches ne renfermaient pas de microbes, de même que les petites bronches d'animaux bien portants et sacrifiés.

J'avais recommencé mes recherches sur les bronchites en 1889, peu de temps avant l'apparition de l'influenza à Bucarest et j'ai publié mes résultats dans le *Centralblatt f. Bakter.*, et ensuite dans notre livre (*les Bactéries*, par Cornil et Babes, 3e édition, 1890). Marfan ayant repris mes recherches est arrivé aux mêmes résultats (*Traité de médecine*, Charcot-Bouchard, IV, 1893).

Un plus grand travail sur les bronchites, qui vient de paraître, publié en roumain en collaboration avec M. Beldiman, renferme les résultats de mes nouvelles recherches que je ne tarderai pas à publier en français. Une partie de ce travail concerne une forme peu connue et assez fréquente de bronchite avec hémorragies et déterminant souvent une infection hémorragique généralisée.

Comme dans ces cas le rôle des microbes pathogènes est plus manifeste et plus facile à contrôler par l'expérimentation, j'ai choisi ce groupe de cas pour montrer le rapport important qui existe entre certaines formes de bronchites et quelques manifestations générales, dont nous ignorions le point de départ.

Dans d'autres de mes cas, il s'agit de l'invasion des microbes pathogènes par la voie intestinale, constituant probablement la première localisation morbide.

Ces cas sont intéressants aussi à un autre point de vue, car ils éclairent la pathogénie de certaines entérites non charbonneuses peu connues, que je nommerai *duodénites aiguës hémorragiques*. Quelques-uns de ces cas à caractère phlegmoneux et engendrés par des streptococci particuliers pourraient bien avoir leur origine dans une bronchite renfermant des microbes semblables.

Observation I

Le 16 février 1891, a été amené à l'hôpital Brancovan, au service de M. Kalindero, un individu présentant sur tout son corps de petites taches de purpura et qui succombe au bout de quelques heures.

Anatomie pathologique des organes respiratoires. — Les poumons sont adhérents aux côtes par des fausses membranes anciennes. Les sommets sont plus denses, infiltrés d'un liquide spumeux sanguinolent trouble. D'ailleurs l'organe est en totalité plus résistant qu'à l'ordinaire. Le poumon droit est d'une couleur noirâtre. Les bronches dilatées renferment des mucosités abondantes mêlées de sang. La muqueuse épaissie est très injectée sur un fond gris et parsemée de petites ecchymoses.

Diagnostic anatomo-pathologique. — Bronchite chronique et hémorragique. Purpura hémorragique.

Dégénérescence parenchymateuse aiguë des organes.

Examen bactériologique. — Dans les mucosités des bronches colorées au violet de méthyle, on a trouvé de gros diplocoques effilés (0.9 μ) capsulés; des bacilles inégaux, un peu ondulés, pâles, à peine colorés et quelques leucocytes.

Cultures des bronches : sur agar-agar on voit au bout de deux jours : *a*) des colonies ponctiformes à la surface, *b*) le long de la strie des colonies plates, blanchâtres, confluentes, humides, à périphérie diffuse, dentelées, transparentes. Sous le microscope : *a*) diplocoques un peu plus oblongs 0.5 μ col. 3[1]. Les colonies blanches sont formées de cocci en groupe comme des staphylocoques.

Sur gélatine dans la profondeur quelques petites colonies composées de diplocoques.

Cultures du sinus frontal : sur agar-agar, on distingue une crête brune à la lumière transmise, composée de diplococci et avec tendance à former des chaînes, des groupes ou des rangées parallèles, droites 0.5 μ, col. 3.

Cultures des méninges : A la surface de l'agar-agar une couche blanc jaunâtre, lisse, brillante, plate, à bords dentelés sous le microscope; des bacilles courts, arrondis, uniformes 0.5 μ, col. 4 et une masse de spores un peu plus petites.

Cultures du poumon : Dans la strie sur agar-agar apparaissent de petites colonies sous forme de points, composées de diplocoques et de courtes chaînettes de streptocoques 0,7 μ qui se colorent bien d'après la méthode de Gram.

Développement faible dans la profondeur de la gélatine. Le bouillon de culture se trouble et présente des flocons au fond du tube.

Un lapin inoculé avec 1/4 cc. de culture pure du streptocoque du pou-

1. Je note la colorabilité des microbes par le violet B. par les chiffres 1-4 dont 4 signifie la colorabilité la plus intense.

mon présente le lendemain un petit abcès à l'endroit de l'inoculation.

En déposant sur la muqueuse nasale scarifiée d'un lapin des mucosités provenant des bronches du cadavre, l'animal succombe et présente à l'autopsie : une injection très intense du péritoine viscéral; la surface des intestins de couleur rouge foncé; les vaisseaux mésentériques sont injectés. La substance médullaire des reins est injectée, la substance corticale plus pâle et friable. La rate de couleur foncée, plutôt noirâtre; le foie un peu grossi brun noirâtre. La muqueuse nasale et la trachéo-bronchique injectées, les poumons légèrement congestionnés. Les cultures des organes du lapin ont donné sur agar-agar des plaques confluentes, blanches, opaques, un peu saillantes au centre, saprogènes, présentant quelques cristaux aciformes dans la profondeur. Au microscope on voit des bacilles fins de 0.2 — 0.3 μ, col. 2.

RÉSUMÉ. — Il est très probable que l'inflammation hémorragique des voies respiratoires suivie d'une éruption de purpura, survenues à la suite d'une bronchite chronique, ait causé la mort.

La bactériologie nous fait entrevoir assez clairement la nature de ces lésions. En effet, il est possible que le microbe, qui a été trouvé dans les bronches, ait un certain rapport avec les lésions des bronches mêmes, ce qui d'ailleurs devient probable par les expériences sur les animaux. En tout cas, nous croyons devoir signaler l'importance de cette forme de bronchite hémorragique qui peut entraîner une mort subite. L'expérience faite, en infectant un lapin par voie nasale avec la mucosité bronchique, avait montré la présence dans les bronches d'un autre microbe saprogène fin, pathogène pour les lapins.

OBSERVATION II

Il s'agit d'un individu qui succombe après avoir présenté pendant quelques jours une bronchite, suivie de purpura (mort le 27 février 1890 quelques heures après son entrée à l'hôpital Brancovan).

Anatomie pathologique des organes respiratoires. — La muqueuse du larynx, de la trachée et des bronches, épaissie, très injectée, d'un rouge brunâtre, est recouverte d'une mucosité spumeuse sanguinolente. A la surface de section du poumon les lobules plus rouges, plus consistants, proéminent davantage.

Le lobe supérieur est infiltré de beaucoup de liquide spumeux, sanguinolent, les parties inférieures en sont hyperémiques; le poumon

splénisé en quelques endroits nage sous l'eau. Certaines parties mal limitées plus saillantes sont granuleuses, hépatisées, rougeâtres, plus uniformes, plus rigides. La muqueuse des petites bronches est tuméfiée et recouverte de muco-pus rougeâtre. Autour de ces bronchioles on trouve souvent une zone mince hémorragique.

Diagnostic anatomo-pathologique. — Bronchite et bronchiolite aiguës hémorragiques, purpura et dégénérescence parenchymateuse des organes. Pyélite hémorragique granuleuse.

Examen bactériologique. — Dans les mucosités des bronches on voit de gros microbes ovales de grosseurs différentes (0.8 — 1 μ). Cultures des bronches : sur agar-agar, une couche muqueuse abondante, avec un précipité blanc au fond. Sous le microscope: des bactéries ou des bacilles courts ou diplo de 1 μ; formes rondes, très distanciées, uniformes, avec une substance intermédiaire finement réticulée. Entre les bacilles courts, des filaments très longs, très ondulés de grosseur différente. Sur la gélatine, apparaît une grosse plaque avec l'apparence de mucus. La gélatine est liquéfiée; sous le microscope on voit des formes ovales ou rondes très pâles à noyau central et à prolongements, à la façon des microbes dénommés par moi « mycogènes ». (Voir INFLUENZA *Centr. f. Bakteriol.* 1890.) Sur pomme de terre un enduit muqueux abondant. Les ensemencements des autres organes étaient stériles.

Un lapin, infecté par voie trachéale avec une culture de mycogène, succombe au bout de dix jours et à l'autopsie on constate une injection des muqueuses de la trachée et des bronches, les poumons sont gonflés et portent à leur surface des taches ecchymotiques.

Les pyramides des reins sont d'un rouge brun. Le sang du cœur et la rate renferment en culture pure le même microbe, qui pousse sur agar-agar toujours sous la forme d'une couche abondante muqueuse.

RÉSUMÉ. — Dans ce cas aigu, l'infection ainsi que la mort ont eu leur point de départ dans les voies aériennes et les lésions hémorragiques des muqueuses des bronches et des bassinets peuvent être expliquées par l'action des microbes ou des substances solubles engendrées par eux.

L'examen bactériologique a démontré l'existence dans les mucosités bronchiques d'un microbe caractéristique, un mycogène en culture pure, pathogène pour le lapin, qui succombe d'une affection hémorragique avec généralisation du microbe inoculé.

Il semble donc que ce microbe ait un rôle non seulement dans la production abondante de mucus, mais aussi de l'infection hémorragique mortelle.

Observation III

J. V... est reçue le 29 septembre 1890 dans le service de M. le Dr Clément à l'hôpital Colentina, avec les symptômes d'une bronchite intense, urines légèrement albumineuses et métrite purulente.

Anatomie pathologique des organes respiratoires. — Quelques taches ecchymotiques à la partie postérieure des plèvres. Dans le lobe inférieur du poumon droit existe une zone violacée, qui s'étend dans la profondeur sous forme conique, mal limitée, à surface de section uniforme rouge noirâtre. Les petites bronches laissent sortir des bouchons muqueux blancs jaunâtres, presque purulents. La muqueuse des bronches est injectée, avec des points hémorragiques et recouverte d'une couche épaisse d'une mucosité opaque, jaunâtre, bien liée, granuleuse, sanguinolente par places.

Diagnostic anatomo-pathologique. — Bronchite et bronchiolite hémorragiques avec pneumonie lobulaire autour des petites bronches du lobe inférieur droit. Quelques hémorragies infarctiformes dans la direction des bronches enflammées. Ecchymoses pleurales et péritonéales. Ulcère du vagin en voie de cicatrisation. Endométrite chronique putride. Salpingite catarrhale. Phlegmon de la glande sous-maxillaire. Œdème avec hyperémie des ovaires. Dégénérescence parenchymateuse peu prononcée du foie, de la rate et des reins. Hyperémie avec un peu d'œdème cérébral.

Histologie. — La plèvre épaissie renferme des vaisseaux dilatés et gorgés de sang. Les cloisons alvéolaires sont infiltrées de cellules rondes, tandis que les alvéoles renferment des cellules endothéliales desquamées, des leucocytes et des globules rouges.

Les petites bronches sont entourées de vaisseaux dilatés et gorgés de sang, leurs parois sont infiltrées, l'épithélium en partie desquamé. Le tissu interstitiel est infiltré de cellules embryonnaires.

Examen bactériologique. — Les mucosités des bronches renferment des diplococci ovales ou sphériques de 0.8 — 1 μ. Cultures des bronches : sur agar-agar glycériné de petites colonies (1 millimètre) assez plates, nacrées, avec des points blancs superposés. Sous le microscope : des bacilles très courts, bien colorés, arrondis, un peu effilés, parallèles de 0.5 μ ou bien des diplo-bactéries un peu plus grosses, parfois plus courtes et disposées en chaînettes, ressemblant à des streptocoques comprimés, avec un espace intermédiaire clair, 0,7 μ. La première dilution en gélatine produit une liquéfaction sacciforme assez mince; liquide trouble avec un peu de précipité grumeleux jaunâtre. De petits diplocoques à membres parfois incolores, brillants, avec zone 0.6 μ.

Cultures des parties infarctiformes des poumons : sur agar-agar glycériné pousse le staphylocoque doré 1 μ.

Cultures des amygdales : sur agar-agar glycériné : *a*) colonies presque miliaires, formant une bande mince le long de la strie, blanches, saillantes, brillantes; *b*) en bas des plaques larges confluentes; ces dernières sont formées par des formes dégénérées gonflées de bacilles diffus, pâles, saprogènes; staphylocoque doré. La bande est composée de bacilles à extrémités renflées ou diplo, ressemblant à ceux de la diphtérie. Première dilution sur gélatine : *a*) liquéfaction transversale un peu trouble, précipité blanc en bas; *b*) à la surface, des colonies blanches sphériques, saillantes, transparentes un peu irrégulières. Sous le microscope : *a*) des bacilles un peu courbes, parallèles, à extrémités renflées, piriformes parfois, en groupes radiés comme ceux de la diphtérie mais plus uniformes et plus gros 0.6-0.7 col. 4. Seconde dilution sur agar-agar : staphylocoques et diplo, parallèles ou en rangées.

Culture de la glande sous-maxillaire : sur agar-agar le staphylocoque doré.

Cultures de l'infarctus pulmonaire : *b*) sur agar-agar de petites colonies sphériques, blanches, plates ou jaunâtres renfermant : *a*) des bacilles courts, arrondis, parallèles ou diplo, aigus ou à extrémités renflées 0.7 μ col. 4; *b*) des staphylococci 0.8 μ. Dilution en gélatine : liquéfaction globuleuse, trouble à la surface avec un précipité blanc jaunâtre. Diplo et staphylocoques en rangées courtes mais denses; bacilles parfois comprimés.

Cultures de la muqueuse utérine : sur gélose une couche mate, chagrinée, saprogène. Sous le microscope : bacilles, parfois des filaments arrondis, un peu courbes, avec des endroits incolores au milieu, parfois jusqu'à 1,2 μ col. 4. Dilution en gélatine : liquéfaction transversale, en bas, des petits flocons, ensuite une couche claire, puis viennent des flocons plus gros et enfin une couche pulvérulente. Sous le microscope : des bacilles à filaments. La même chose dans la seconde dilution sur agar-agar.

Le 7 octobre, on a introduit sous la peau de l'oreille d'un lapin l'émulsion faite avec le contenu des bronches du cadavre. L'animal succombe le 12 octobre. A l'autopsie on trouve une petite cicatrice à l'endroit de l'inoculation; les poumons sont congestionnés, noirs, la rate beaucoup augmentée de volume. Les plaques de Peyer sont hypertrophiées. On a fait des cultures des organes : le sang du cœur a donné sur agar-agar une petite crête en bas, composée de diplocoques comprimés et parfois de streptocoques de 0.8 μ. La même chose a été observée dans les cultures faites des reins et de la rate.

Un cobaye infecté par voie péritonéale avec une culture de la muqueuse utérine succombe au bout d'une semaine avec péritonite et hypertrophie de la rate. Dans les cultures du sang et du péritoine ont poussé des bacilles saprogènes avec des spores au milieu.

Résumé. — Les appareils génital et respiratoire sont gravement atteints dans ce cas et il faut se demander lequel des deux a servi comme porte d'entrée à l'infection générale et locale. Dans l'utérus on a trouvé des bacilles saprogènes, liquéfiants, pathogènes pour le cobaye et qui étaient en rapport avec le caractère putride de l'affection utérine, tandis que dans les bronches on trouve des streptocoques particuliers, courts, parfois des diplocoques, qui provoquent des inflammations hémorragiques chez les lapins; ils sont vraisemblablement la cause des lésions vasculaires des poumons et des bronches, qu'ils prédisposent aux hémorragies. On a trouvé en outre dans les bronches des staphylocoques; le staphylococcus aureus se trouvait d'ailleurs répandu aussi dans d'autres organes ainsi que dans le sang.

Observation IV

L'enfant D. M..., âgé de 5 ans, est reçu le 18 avril 1891 à la clinique de M. le professeur Sergiu, avec des phénomènes cardio-pulmonaires graves, dyspnée, sueurs froides, palpitations, purpura hémorragique, anasarque. Il avait souffert pendant longtemps de la fièvre paludéenne. On porte le diagnostic clinique : intoxication et cachexie palustres.

Anatomie pathologique des organes respiratoires. — Les poumons sont plus durs, les parties inférieures en sont atélectasiques. La muqueuse de la trachée et des bronches très injectée avec des taches ecchymotiques est recouverte d'une mucosité purulente, très abondante, très consistante et par places sanguinolente.

Diagnostic anatomo-pathologique. — Paludisme chronique, bronchite muco-purulente intense avec hyperémie et ecchymoses très prononcées de la muqueuse des bronches, de la plèvre et des ganglions médiastinaux. Ecchymoses sur le cou, le thorax et les membres supérieurs. Catarrhe folliculaire et ecchymotique du gros intestin. Hydropisie, ascite, hydro-thorax, surtout avec la compression partielle des poumons. — Hypertrophie excentrique du cœur.

Examen histologique des poumons. — Le tissu profond de la muqueuse des bronches, infiltré d'éléments migrateurs fragmentés, est tuméfié et se colore d'une manière plus intense. Autour des bronches on voit un tissu réticulé, infiltré de cellules et farci de bacilles droits, uniformes, parfois diplo ou bien ressemblant au bacillus subtilis. Ces bacilles, en masses très denses, forment une couche assez épaisse

à l'intérieur de certains espaces lymphatiques péri-bronchiques. Dans les régions envahies par ces micro-organismes les tissus sont plus pâles, plus uniformes. Les bacilles ne pénètrent pas dans les alvéoles et les vaisseaux, mais seulement dans le tissu interstitiel du poumon, autour des vaisseaux et à l'intérieur des espaces lymphatiques remplis d'endothéliums gonflés, à protoplasme uniforme et avec de gros noyaux bien colorés.

Examen bactériologique. — Les ensemencements de la surface des bronches sur agar-agar glycériné font pousser une colonie plate, opaque à la surface et dans la profondeur une strie blanche. On voit au microscope des filaments uniformes, bien colorés, de 1 μ de grosseur et de longueur variable, ressemblant à un Protée (mycogène); on voit encore une masse de granulations sphériques de grosseur différente.

Dans les cultures sur gélatine on voit des points blancs et des globules plus gros dans la profondeur, formés par des bacilles, différents comme grosseur, parallèles, denses, uniformes, disposés en groupes, dans une substance intermédiaire, un peu arrondis, à extrémités parfois gonflées un peu et plus pâles, de 1,3 — 1,5 μ, col. 4.

Dans les cultures des ganglions médiastinaux sur agar-agar on trouve, dans le précipité formé au fond du liquide de condensation, quelques groupes de gros cocci confluents, de 1-1,5 μ. Dans les cultures suivantes sur agar-agar glycériné, on voit à la surface une plaque à peine visible, blanc grisâtre, la strie dans la profondeur est peu prononcée, à bords un peu floconneux; développement abondant de gaz, saprogène. Au microscope on voit des bacilles assez gros, courts, portant des vésicules aux extrémités, diffus, de 1 μ de grosseur.

Dans les cultures des reins sur sérum glycériné on voit des plaques blanches à la surface, diffuses, irrégulières, mais plus petites; le liquide de condensation est trouble. Au microscope on y voit des bacilles courts, ondulés, formant des zooglées, de 0.7-1,3 μ, col. 3.

Dans les cultures du foie on trouve des bacilles arrondis, uniformes, parfois avec de petites vésicules aux extrémités, de 0.7 μ, col. 4. Ces bacilles se développent bien dans le liquide de condensation de l'agar-agar qu'ils troublent, en produisant des bulles de gaz.

Cultures de la rate : sur agar-agar de grosses plaques brillantes, élevées, visqueuses; le liquide de condensation trouble, contient un précipité, à peine saprogène. Au microscope on y voit des bacilles courts, gonflés parfois, pâles, disposés en groupes parallèles, variables comme colorabilité et grosseur, jusqu'à 1 μ.

Les ensemencements de la culture des bronches donnent sur agar-agar une couche muqueuse transparente à la surface et crête prononcée dans la profondeur. Le liquide de condensation trouble contient un peu de précipité muqueux. Au microscope : de gros bacilles un peu courbes, uniformes, avec de gros corpuscules chromatiques, ayant la

tendance à former des spores, de 1,2-1,6 μ, col. 4. — Sur pommes de terre : une couche gélatineuse jaune.

Le cobaye infecté par voie trachéale avec le bouillon-culture des bronches, succombe au bout de dix jours. A l'autopsie on trouve les bronches et la trachée injectées et ecchymosées; les poumons sont congestionnés, la rate gonflée; les cavités pleurale et péricardique renferment un peu de liquide sanguinolent. Les cultures des poumons, de la rate et du sang renferment un bacille de 1 μ, à extrémités arrondies, parfois des filaments, formant des colonies blanches opaques sur agar-agar, avec un abondant précipité muqueux au fond du tube. Sur gélatine ces bacilles se développent très faiblement.

Résumé. — Dans ce cas la bronchite hémorragique s'est développée sur un terrain palustre. Les altérations du sang comptent aussi dans les suites de cette maladie, elles provoquent une prédisposition spéciale de l'organisme aux hémorragies. L'examen bactériologique nous a montré, dans ce cas, l'existence dans les bronches et dans les autres organes de grands microbes appartenant au groupe des Protées et plus spécialement des bacilles mycogènes virulents, en état de produire des hémorragies, ainsi que le démontrent les expériences sur les animaux.

Observation V

Service du prof. Stoïcesco. — F..., 35 ans, commerçant, amené à l'hôpital avec délire furieux, meurt une heure après (4 mai 1891).

Anatomo-pathologie. — La muqueuse du larynx est injectée : le poumon droit adhérant au thorax et au diaphragme par des pseudo-membranes peu résistantes; la partie inférieure et médiane en est recouverte d'une fausse membrane stratifiée, jaune, élastique, fragile, se détachant facilement à la surface, mais plus adhérente au voisinage de la plèvre. Celle-ci est injectée, terne. Le poumon est hyperémié et œdémateux. Le poumon droit adhère dans toute son étendue par de fausses membranes assez résistantes. A sa surface on voit une proéminence de 3-4 ccr. en diamètre, couverte d'une pseudo-membrane fibrineuse, correspondant à la section à un nodule dur, granuleux, fragile, d'un rouge noir, arrondi, mal limité, infiltré d'une sérosité dense sanguinolente. La muqueuse des bronches tuméfiée est injectée et présente des points hémorragiques. Les bronches sont remplies d'un liquide trouble sanguinolent.

La muqueuse du duodénum est épaissie, rougeâtre, ecchymosée,

étroitement liée à la sous-muqueuse; la paroi intestinale, surtout dans la portion transversale inférieure du duodénum atteint jusqu'à 4 millimètres d'épaisseur et est infiltrée d'une substance gélatineuse trouble ou même purulente.

La séreuse péritonéale du duodénum est recouverte de fausses membranes épaisses, jaunes, stratifiées.

Diagnostic anatomo-pathologique. — Entérite phlegmoneuse et hémorragique aiguë du duodénum, suivie d'une péritonite et pleurésie aiguës. Bronchite hémorragique avec infarctus hémorragique du poumon droit et thrombose des parties périphériques des veines pulmonaires. — Méningite aiguë purulente généralisée au début. Anciennes adhérences des poumons.

Histologie. — Dans les sections microscopiques du poumon, colorées par le procédé de Gram et le bleu de méthylène, on voit que les alvéoles contiennent, à côté de globules rouges et de leucocytes en grand nombre, des diplobactéries ovales ou un peu aiguës, de 0.6 μ, fortement colorées, formant quelquefois des chaînes courtes. L'infarctus pulmonaire est caractérisé par la dilatation des vaisseaux et par l'extravasation du sang dans les alvéoles, qui, autour de ces extravasats, contiennent de la fibrine avec des cellules fragmentées.

En même temps, autour des vaisseaux des masses uniformes qui se colorent en bleu, d'après Gram.

Les vaisseaux sont remplis de cellules et globules rouges qui paraissent mieux retenir la couleur.

Les petites bronches ont un épithélium intact, les parois infiltrées par des leucocytes et les vaisseaux dilatés et pleins de sang.

Examen bactériologique. — Les cultures faites des bronches du poumon droit sur agar-agar se développent sous forme de plaques confluentes, étendues, opalescentes, blanchâtres, muqueuses et saprogènes. Le liquide au fond est trouble avec un dépôt muqueux, jaune-blanc. Les bacilles ont différentes longueurs : les uns gonflés au milieu, une large substance intermédiaire, réticulée, les autres en voie de destruction: les uns gros, les autres plus pâles et confluents de 0,8 — 1 μ (mycogènes).

Sur gélatine on voit des plaques blanches transparentes en train de se liquéfier. Auprès de ce mucogène on trouve dans les bronches, dans les cultures sur agar-agar un bacille du groupe des coli commune.

Les cultures faites de la rate sur agar donnent des colonies ressemblant aux gouttes de rosée, en bas un précipité floconneux et transparent, une petite crête dans la profondeur. Ces colonies sont constituées de diplocoques, lancéolés de 0,6 μ de grandeur quelquefois en chaînes courtes étroites.

Colorés d'après Gram, ils se montrent comme diplocoques à peine lancéolés. Sur gélatine ils ne se développent pas à la température de la chambre. Les cultures de l'infarctus pulmonaire, qui se développent

vite sur l'agar, donnent des bacilles courts uniformes, les extrémités coupées, quelquefois parallèles, 0,7 μ de grandeur. Les cultures du péritoine sur l'agar donnent des bacilles comme ceux de la fièvre typhoïde, mais plus rigides et plus précis 0,3 — 0,4 μ de grandeur, liquéfiant la gélatine.

Les cultures du pus phlegmoneux de la sous-muqueuse duodénale, sur l'agar sucré se développent comme un voile blanchâtre clair; dans la profondeur le développement est prononcé. La substance est fissurée par des bulles de gaz. Il s'agit de bacilles parallèles, droits avec tendance à se diviser incomplètement en parties ovales, avec les extrémités arrondies.

On constate encore des streptocoques aux formes ovales, ou quelquefois plats, formant des chaînes plus ou moins longues. Colorés d'après Gram on voit seulement des streptocoques ovales avec des points chromatiques de 1 μ de diamètre.

On a isolé de la sous-muqueuse à l'aide de dilutions successives : *a*) le diplocoque lancéolé de 0,7 μ qui se trouvait aussi dans les coupes de la paroi du duodénum, surtout dans les espaces lymphatiques de la muqueuse infiltrée d'un exsudat fibrineux, constituant par là une localisation rare et pas encore décrite; *b*) un gros microbe lancéolé souvent en chaînettes beaucoup plus gros 1 — 1,5 μ de diamètre qui de même a été observé dans les tissus.

Par ensemencements des méninges de la base on obtient le staphylocoque doré, des diplocoques et d'autres microcoques disposés par quatre, ressemblant à des sarcines. La souris inoculée sous la peau avec du liquide pleurétique succombe au bout de trois jours.

Les ensemencements de ses organes sont stériles. Le lapin inoculé dans la cavité péritonéale avec le même liquide succombe au bout de quatre jours avec une péritonite fibrineuse très intense et la tuméfaction de la rate. On obtient dans les cultures obtenues à 37° du péritoine et du sang des streptocoques de 0,5 μ formant des chaînettes longues et rigides. La rate renferme un diplocoque à membres effilés, de 0,6 μ, formant parfois des chaînettes à membres aplatis.

En introduisant l'émulsion des organes de cet animal dans la cavité péritonéale d'un second lapin, celui-ci succombe au bout de vingt-quatre heures avec péritonite et taches ecchymotiques sur le péritoine. Les cultures des organes contiennent le même diplocoque.

RÉSUMÉ. — Les expériences sur les animaux faites dans ce cas avec le liquide pleurétique renfermant un diplocoque, avaient démontré le caractère virulent de ce microbe. A l'aide de cultures, on a encore isolé des bronches un mycogène caractéristique du groupe des saprogènes et qui a la propriété d'engendrer du pigment jaune.

Il est probable que ce dernier ait joué un certain rôle dans la production de la bronchite.

Il existait en outre, dans ce cas, une inflammation hémorragique du duodénum, laquelle paraît avoir été le point de départ de l'infection générale et a entraîné la mort à la suite de la pullulation d'un diplocoque très virulent du groupe des pneumocoques de Fränkel, associé à un microbe lancéolé plus grand, association constatée aussi par l'examen microscopique du tissu profond du duodénum.

Ce cas rentre donc dans les duodénites hémorragiques avec bronchite hémorragique secondaire.

Observation VI

Le 14 mai 1891 a succombé à la clinique de M. le professeur Stoïcesco, un individu à l'autopsie duquel nous avons trouvé le poumon gauche adhérent dans ses parties postérieures. Les parties antérieures sont emphysémateuses. Les lobes inférieurs rétrécis, durs, brun grisâtre, de la consistance de la chair, laissant couler à la section beaucoup de liquide séreux rougeâtre, contenant un grand nombre de bulles d'air fines. Au centre du tissu carnifié, on voit des îlots rouge gris, fragiles, spongieux, d'où s'écoule un liquide abondant trouble, grisâtre. Le poumon droit est aussi adhérent et œdématié. Les petites bronches et celles de moyen calibre ont une muqueuse très injectée par places hémorrhagiques et renferment une substance muco-purulente. L'estomac est dilaté, la muqueuse de couleur grise est injectée dans les parties supérieures.

La sous-muqueuse du duodénum est très injectée, œdématiée même, infiltrée d'un liquide trouble. La muqueuse très injectée est couverte d'ecchymoses.

Diagnostic anatomo-pathologique. — Bronchite hémorragique avec œdème pulmonaire. Pneumonie aiguë desquamative du lobe inférieur gauche. Duodénite hémorragique. Dégénérescence parenchymateuse des reins. Dans le muco-pus bronchique, on a trouvé des diplocoques ressemblant à ceux de Pasteur, qui se colorent d'après la méthode de Gram.

Examen bactériologique. — Cultures des bronches de moyen calibre sur agar-agar : 1° une plaque jaune; 2° une plaque irrégulière, bosselée, blanche; 3° crête dans la profondeur; 4° des colonies ponctiformes assez uniformes le long de la strie. Sous le microscope : 1° staphylocoques, de 1 μ, dans la plaque jaune; 2° bacilles courts, arrondis, les plus longs à extrémités renflées, dans la plaque blanche; 3° et 4° diplocoques en groupes denses parallèles 0,5 μ col. 3-4, dans la crête et dans les colonies ponctiformes.

Cultures des bronches plus petites : sur agar-agar : 1° quelques points transparents; 2° d'autres blancs, concentriques, avec un point saillant au centre; crête et précipité pulvérulent.

Sous le microscope : diplocoques en chaînettes petites, droites, très denses, quelquefois des chaînes plus grosses et des coques isolés très distanciés dans les points transparents.

2° Streptocoques comprimés, assez droits 0,5 — 0,7 col. 4 quelquefois très denses, imposant pour des bacilles.

Culture des reins : un peu de précipité au fond et une crête dans la profondeur. Cocci très gros, ovales, formant des diplo et des chaînes aux membres confluents comme des bacilles 1-1.2 μ.

Cultures du foie : plaques larges, confluentes, diffuses, grises; beaucoup de liquide muqueux au fond du tube, odeur spéciale, bulles de gaz. Sous le microscope : bacilles ovales, oblongs, formant des filaments, diplo, assez uniformes, très distanciés, un peu effilés parfois, de 1 μ, col. 4.

La souris inoculée sous la peau de la queue avec les diplocoques cultivés des bronches succombe au bout de 24 heures avec une congestion pulmonaire et des foyers inflammatoires dans les poumons. Dans les cultures et les coupes des organes on trouve le même diplocoque qui se colore par la méthode de Gram.

Sur les coupes du duodénum hémorragique on voit des streptocoques très petits en chaînettes minces et denses dans la profondeur de la muqueuse et obstruant un grand nombre de petits vaisseaux.

Résumé. — L'importance de ce cas résulte de la coexistence d'une duodénite hémorragique limitée, liée à la présence de streptocoques et d'autres microbes avec les caractères des pneumocoques. Il est à remarquer que tout l'organisme était infecté par ces derniers microbes. Les bronches renferment, à côté de ce microbe, le staphylocoque doré. Si nous considérons que la lésion des bronches était moins aiguë que la duodénite car la pneumonie desquamative avait son point de départ dans les lésions des bronches, si nous considérons en outre que les pneumocoques trouvés dans ce cas dans le tissu profond du duodénum se retrouvent souvent à l'état normal dans les voies respiratoires supérieures, nous croyons qu'il est permis de supposer que la muqueuse bronchique a facilité la pénétration dans la circulation générale du pneumocoque et peut-être aussi des streptocoques. Cette manière de voir trouve un appui dans la présence de ces micro-organismes

dans les reins ainsi que dans l'inflammation du duodénum, dont ils sont l'agent comme le prouve l'examen histologique et bactériologique. Ces derniers cas sont importants surtout par la constatation d'une duodénite phlegmoneuse hémorragique et mortelle causée par des streptococci et des pneumococci.

Observation VII.

Le 18 juin 1891 est reçu à la clinique de M. le professeur Kalindero le malade J. N..., âgé de 25 ans. Aucune tare héréditaire ou personnelle. Il accuse depuis trois jours des douleurs violentes dans l'abdomen et les muscles. La tête déjetée en arrière, les paupières closes, les yeux un peu injectés, les pupilles égales, la face congestionnée. Il est impassible et ne parle pas. Il ressent au moindre attouchement des douleurs violentes, qu'il ne trahit rien que par des gémissements. La pression sur l'abdomen est particulièrement douloureuse et provoque des contorsions de la part du malade. La langue sèche est recouverte d'un enduit blanc. Il a eu deux évacuations sans vomissements.

Respiration fréquente, toux et expectoration difficile. La sonorité pulmonaire est très peu diminuée, quelques râles se font entendre à la partie postérieure. Le pouls et les battements du cœur sont fréquents. Température du matin 38°, le soir peu avant la mort 39°,5. Des épistaxis vers les cinq heures de l'après-midi, hémorragies conjonctivales, purpura; il est très agité et succombe à 7 heures et demie du soir du même jour.

Anatomie pathologique. — La muqueuse du larynx est très injectée. La trachée renferme un liquide sanguinolent. Le poumon gauche présente des adhérences anciennes dans ses parties postérieures. La substance en est très hyperémiée, d'un rouge foncé. La muqueuse des bronches très congestionnée, avec de petites ecchymoses, est recouverte d'un liquide muco-sanguinolent. Le poumon droit est libre, gonflé, parsemé d'hémorragies jusqu'à 1/2 cc. de diamètre dans sa partie inférieure. Dans les parties centrales des lobes inférieur et moyen du poumon droit existent plusieurs foyers hémorragiques. Le poumon est tacheté de parties rouge noirâtre, mal limitées dans ces endroits; tandis que le reste est simplement hyperémié.

Dans le lobe supérieur existent des taches diffuses ecchymotiques. Le parenchyme est infiltré d'un liquide sanguinolent. La muqueuse des intestins est un peu injectée et montre au voisinage de la valvule cæcale une légère tuméfaction des plaques de Peyer et par places des ulcérations réticulées à bords et au fond lisses blanchâtres, correspondant en partie seulement aux plaques de Peyer. A la partie inférieure du côlon ascendant, existent des ulcérations plus étendues de 5 centimètres de

largeur sur 6 centimètres de longueur, transversales au fond lisse grisâtre, à bords décollés; la base en est recouverte parfois d'un précipité verdâtre, sale.

Diagnostic anatomo-pathologique. — Infection hémorragique générale. Amygdalite putride hémorragique.

Hémorragies limitées de la peau, des conjonctives, de la trachée, des bronches, de l'endocarde et de la partie moyenne du poumon droit. Dilatation avec dégénérescence du cœur.

Ulcérations dysentériques anciennes à base gangrenée du côlon ascendant. Entérite hémorragique aiguë du jéjunum et du duodénum. Œdème avec transsudation péritonéale. Intumescence subaiguë de la rate. Néphrite parenchymateuse subaiguë.

Histologie pathologique. — Au microscope on voit des hémorragies dans le poumon. Le sang se trouve à l'intérieur des vaisseaux et des alvéoles dilatés; dans ces dernières existent encore des cellules pigmentées, et des endothéliums gonflés. Les cloisons alvéolaires sont épaissies et pigmentées. A l'intérieur des cloisons et du tissu interstitiel embryonnaire on voit des groupes de diplo-bactéries de 0.6 μ. Les groupes ronds de 50 μ environ sont disposés d'ordinaire autour des vaisseaux plus petits et surtout au centre des foyers hémorragiques.

Ces masses sont si denses qu'elles font l'impression de bouchons de pigment colorés en rouge brunâtre par la safranine. La disposition des microbes à l'intérieur des bouchons est radiée, ressemblant aux grains d'actinomycose. En outre, bon nombre de capillaires sont obstrués par des cocci peut-être des staphylocoques. On peut distinguer enfin des streptocoques, longs, isolés.

Examen bactériologique. — Cultures des bronches : sur agar-agar glycériné précipité blanc, fin, pulvérulent au fond. Au microscope : diplocoques très fins 0.4 — 0.5 μ, formant parfois de courtes chaînettes. Mêmes microbes, seulement à membres plus gros 0.8 μ sur le sérum.

Cultures du poumon : sur agar-agar points fins, sphériques, convexes, blancs, formés par des diplocoques gros, ayant la tendance à former de courtes chaînettes, ou des masses denses atteignant parfois le diamètre de 1.5 μ, à membres lancéolés ou ovales.

Culture du péricarde : sur agar-agar des plaques rondes, étendues, transparentes, gluantes, liquide un peu gélatineux, saprogène. Au microscope : diplocoques et peut-être des bacilles courts, pâles, très distanciés, englobés dans une substance encore plus pâle, 0.6 μ.

Cultures du sang : sur agar-agar des colonies ponctiformes blanches, luisantes le long de la strie composées de streptocoques longs, comprimés, inégaux. Sur agar glycériné : streptocoques et de petites colonies blanches, plates, le long de la strie renfermant des bacilles courts de 0.6 μ.

Culture de la rate : sur agar-agar 1° des bacilles ressemblant à ceux

de la fièvre typhoïde et formant des colonies entourées d'une zone large, transparente, mince, et 2° des points fins à la surface avec un précipité pulvérulent au fond. Au microscope : streptocoques assez longs qui produisent en gélatine une strie assez uniforme.

Cultures des reins : sur agar glycériné des plaques gluantes composées de diplo-bactéries plus grosses ou bacilles courts et gonflés jusqu'à 0.8 μ.

Le long de la strie on distingue beaucoup de points blancs transparents, lucides et saillants, formés par des streptocoques longs de 0.6 μ, qui se colorent bien d'après le procédé de Gram.

Cultures du tissu profond de l'ulcère intestinal : sur agar glycériné une masse de colonies plus petites en bas, confluentes en partie, plus transparentes à la périphérie, plus blanches et gluantes au centre.

Liquide trouble, gluant. Sous le microscope : bacilles courts, un peu gonflés, arrondis, parallèles, plus diffus, 0.8 μ, bien colorés, formant sur la gélatine une plaque plate, superficielle, brillante, tout autour de laquelle la gélatine devient opalescente. Crête uniforme, blanchâtre.

Cultures de la muqueuse de l'iléon : sur agar-agar bande blanche, transparente, gluante ; liquide trouble. Sous le microscope : des bacilles variables comme forme 0.5-0.7 μ, courts ou plus longs, gonflés ou parallèles.

Cultures du péritoine : sur agar-agar, strie fine, pointillée ; précipité pulvérulent au fond. Sous le microscope : des streptocoques comprimés, un peu plus courts 0.7 μ, col. 4.

Cultures de l'urine : sur agar-agar, plaques étendues, irrégulières, gluantes, plus transparentes à la périphérie, liquide gluant au fond ; bulles d'air, saprogène. Bacilles courts, arrondis, diplo-bactéries à membres souvent pâles de 0.4 μ d'épaisseur.

Les ensemencements des méninges, des amygdales et du foie ont été stériles.

Un lapin inoculé avec le fil de platine d'une culture du diplocoque du sang reste sauf; tandis qu'un autre infecté avec 0.3 grammes de culture du poumon succombe au bout de trois jours avec une septicémie, hyperémie pulmonaire et généralisation du diplocoque.

Résumé. — Dans ce cas de septicémie hémorragique, nous avons trouvé, à l'autopsie, une dysenterie chronique avec ulcères gangreneux, une inflammation hémorrhagique du duodénum, du jéjunum et des bronches, des ecchymoses des organes internes, savoir sur le trajet de l'appareil respiratoire de même qu'une dégénérescence parenchymateuse des organes internes et une amygdalite putride.

La marche de la maladie et la localisation des hémor-

ragies, indiqueraient le trajet respiratoire ou les amygdales comme point de départ du processus. D'autre part les lésions dysentériques plaideraient en faveur d'une infection par voie intestinale. Les streptocoques isolés dans ce cas se retrouvaient aussi dans les coupes des organes colorées par le procédé de Gram. Ils se distinguaient d'autres streptocoques par leur action sur l'homme, en ce qu'ils pullulent énormément, produisant par là une infection hémorragique foudroyante. Outre ce microbe, on a trouvé dans les poumons et les bronches hémorragiques un diplocoque en zooglœa denses et qui donne des cultures particulières, et dans la rate et le sang, des microbes ressemblant à ceux de la fièvre typhoïde. Enfin nous pouvons mentionner avoir trouvé répandus dans le tissu conjonctif et dans les organes internes un autre microbe qui ressemble beaucoup au bacille de l'œdème malin, mais qui n'a pas pu être cultivé. Nous voyons donc dans ce cas une association de plusieurs microbes parmi lesquels le streptococcus répandu en masses énormes dans la plupart des organes diminue la scène.

Observation VIII

Le 26 novembre 1891 succombe dans le service de M. le Dr Teodoresco un individu, âgé de 48 ans.

Anatomie pathologique des organes respiratoires. — Les poumons sont libres, pigmentés en partie, atélectasiés dans les parties inférieures, très emphysémateux, sans élasticité, raréfiés; les alvéoles sont très dilatés.

Les grosses bronches renferment un liquide sanguinolent et beaucoup de mucosité. La muqueuse en est épaissie, injectée. Les petites bronches renferment une mucosité bien liée, mêlée de sang.

Diagnostic anatomo-pathologique. — Bronchite et bronchiolite aiguës, hémorragiques avec emphysème généralisé et atélectasie. Hyperémie du cerveau. Œdème peu intense des extrémités inférieures. Un peu d'ascite, anasarque et hydro-péricardite.

Examen histologique. — Les poumons contiennent beaucoup de pigment, surtout autour des vaisseaux et des bronches. Les vaisseaux très dilatés compriment les alvéoles. En maints endroits, les alvéoles sont remplis de grosses cellules pigmentées, mêlées de globules rouges. D'autres fois les alvéoles contiennent de grosses gouttes d'une substance peu colorée, uniforme, entourée d'une zone granuleuse.

Examen bactériologique. — Dans la mucosité des bronches on trouve

bon nombre de diplocoques, qui résistent à la décoloration par l'iode. Les cultures des bronches sur gélose glycérinée donnent de petites colonies blanches, convexes, isolées; vésicules d'air dans la profondeur, liquide clair, précipité avec une pellicule demi-transparente. Diplocoques bien colorés de 1 μ de diamètre, colorables d'après Gram.

Première dilution sur agar glycériné, stérile.

Le bouillon devient un peu trouble, avec un peu de précipité au fond. Mêmes microbes au microscope. Sur agar-agar points irréguliers, transparents, le long de la strie. De petites colonies saillantes, blanches, un peu concentriques. Sous le microscope : Des sortes de sarcines et des bacilles fins ou des diplobactéries en chaînettes ou bien en zooglœa.

Première dilution sur agar glycériné : crête prononcée, dans la profondeur seulement. Une sorte de petits streptocoques courts, pâles et diffus de 0.4 μ.

Seconde dilution en gélatine : une seule colonie épaisse, concentrique, plate. Des vésicules d'air en bas. Diplocoques plus gros, uniformes, en zooglœa, 0.8 μ, col. 4.

Les ensemencements des autres organes ont été stériles.

Le 27 novembre, on injecte sous la peau d'un lapin de la mucosité des grosses bronches. L'animal succombe le 9 décembre avec une réaction appréciable à la place de l'inoculation et une congestion des organes internes. La rate était grosse; les plèvres et le péricarde parsemés de taches brunes, rouges, diffuses. La cavité pleurale renfermait un peu de liquide rougeâtre. Les ensemencements sur agar-agar, du sang, du cœur et de la rate de ce lapin, ont donné des colonies ponctiformes à la surface, composées de diplocoques en chaînettes courtes et qui croissent mal sur gélatine.

Le diplocoque cultivé des bronches du cadavre a été inoculé à une souris, qui a succombé au bout de 4 jours vraisemblablement sous l'action du même microbe puisqu'il s'était répandu un peu partout dans l'organisme.

Observation IX

Le 5 janvier 1892 est amené dans le service de M. le Dr Teodoresco un individu de 40 à 50 ans. Il succombe au bout de quelques heures.

Anatomie pathologique. — La muqueuse du larynx et du pharynx injectée, roussâtre, avec des petites taches hémorragiques, est recouverte d'une mucosité abondante, sanguino-purulente. La muqueuse de la trachée, injectée et recouverte dans toute son étendue de muco-pus sanguinolent, présente, vers le milieu de son trajet, une plaie de 3 cm. de diamètre privée, à ce qu'il paraît, des différentes couches de la muqueuse et dont la sous-muqueuse, dénudée elle-même, est recouverte d'un tissu aréolaire blanchâtre, plus sec comme s'il avait été cautérisé. Les poumons sont gonflés, emphysémateux dans les parties antérieures, cyanosés et hyperémiés dans les parties postérieures. Les petites bron-

ches renferment du muco-pus sanguinolent, la muqueuse en est très injectée, d'un rouge sombre. L'intestin grêle est contracté. La muqueuse des intestins et de l'estomac d'un gris rougeâtre, à surface un peu grenue, est recouverte de mucosités adhérentes.

Diagnostic anatomo-pathologique. — Pharyngite, laryngite, trachéite, bronchite hémorragique et purulente aiguës. Emphysème avec œdème aigu des poumons, mais sans traces de pneumonie.

Exanthème par place hémorragique. Dégénérescence parenchymateuse du cœur, du foie et des reins. Gastro-entérite catarrhale.

Examen bactériologique. — Dans la sécrétion bronchique, on voit des leucocytes polynucléaires en destruction, à protoplasma diffus et entourés d'une masse de diplocoques ou de bacilles très courts et fins de 0.3 μ. Les diplocoques se colorent d'après Gram.

Culture de la bronche gauche : sur agar glycériné une bande mince, humide, uniforme, tout à fait transparente le long de la strie. Un peu de liquide muqueux avec du précipité assez dense.

Des bacilles fins 0.2-0.3 μ, uniformes, d'ordinaire parallèles, col. 4. Ils ne se colorent pas d'après Gram. Première dilution sur gélatine : colonies de 1/2 mm. transparentes, globuleuses, imposant pour des gouttes.

Elles croissent aussi dans la profondeur. Sous le microscope : des bacilles ressemblant un peu à ceux de la morve.

Culture de la bronche droite : sur agar glycériné enduit mince, un peu mamelonné, des colonies dorées et une bande. Sous le microscope : une masse de petites bactéries de 0.2, mais très distanciées, sous forme de points, parfois allongées, très courtes, effilées à l'une des extrémités 0. 2 μ.

A la seconde génération on obtient dans un mélange de maltose et d'agar-agar glycériné des bandes minces, un peu blanchâtres, formées à la périphérie par des points plus gros, transparents, confluents. Liquide trouble. Précipité blanchâtre.

Diplo-bactéries, peut-être même des bacilles très courts, très fins, diffus, à extrémités ponctuées de 0. 3 μ, col. 2-3.

Les ensemencements des autres organes ont été stériles.

Cette dernière, introduite sous la peau d'un lapin, en a amené la mort au bout de deux jours à la suite de la septicémie avec de petites hémorragies pleurales.

Les cultures obtenues des organes contenaient le même microbe. Il résulte que dans ce cas la bronchite est probablement l'expression d'une infection hémorragique due à un bacille fin, mycogène assez virulent pour le lapin, chez lequel il a produit une septicémie et des hémorragies pleurales.

Observation X

Le 24 janvier 1892 succombe dans le service de M. le D[r] Teodoresco un individu âgé de 43 ans, qui avait présenté dans la vie des phé-

nomènes de bronchite intense et d'emphysème pulmonaire. Douleurs abdominales et sensibilité générale.

Anatomie pathologique des organes respiratoires. — La muqueuse du larynx est rose et recouverte de mucosités. Les poumons sont gonflés, emphysémateux dans les parties antérieures, hyperémiques dans les parties postérieures. La muqueuse des bronches est injectée. Les grosses bronches sont gorgées de sang liquide, d'autant plus pur qu'on avance vers les ramifications plus petites, lesquelles sont obstruées par des mucosités purulentes.

Diagnostic anatomo-pathologique. — Amygdalite et bronchiolite purulentes. Hémorragie des bronches, dont la muqueuse présente une tuméfaction avec injection et ecchymoses par places. Gonflement et emphysème des parties antérieures des poumons. Hyperémie des parties postérieures. Hémorragies le long des plis du côlon ascendant. Dilatation de l'S iliaque, œdème des méninges, atrophie des circonvolutions. Épaississement de la muqueuse stomacale.

Histologie pathologique. — Bon nombre de vaisseaux des poumons renferment à côté des globules rouges des thrombus colorés, entourés d'une zone épaisse de tissu embryonnaire. Les alvéoles sont dilatées et remplies de cellules lymphatiques à noyaux proliférés nécrosés et de fibrine granuleuse. L'épithélium des petites bronches est dérangé et remplacé par des cellules embryonnaires et un réseau de fibrine. La paroi de la bronche est devenue embryonnaire avec des foyers hémorragiques et des vaisseaux très dilatés souvent pigmentés. Dans les alvéoles on voit des diplocoques oblongs de 0.8 μ qui se colorent d'après Gram.

Examen bactériologique. — Dans les mucosités des bronches on voit des globules rouges et des leucocytes polynucléaires ainsi que des fragments de cellules ou de noyaux. Des formes variées de microbes : des bacilles de 0.8-1.5 μ entourés d'une zone pâle; des cocci ovales de même que des diplo, qui se retrouvent aussi à l'intérieur de certaines cellules plus volumineuses. Culture de la muqueuse hémorragique des bronches; sur gélose la surface est recouverte : 1° d'une masse de colonies ponctiformes, blanchâtres; 2° il y en a d'autres plus étendues, irrégulières, blanchâtres, gluantes et 3° surtout des points fins, diffus, confluents; bulles d'air, liquide trouble muqueux, saprogène; 4° vient enfin le staphylocoque doré.

Sous le microscope on voit dans les premières colonies des diplocoques en chaînettes ou formant de gros paquets 0,6-0,8 μ d'ordinaire, comme des diplobactéries.

Dans les secondes colonies des diplobactéries distanciées, à extrémités gonflées et diffuses avec l'aspect du mycogène, 0,9 μ d'épaisseur.

Première dilution en gélatine : des colonies petites sphériques le long de la strie, composées de diplocoques et une colonie liquéfiante à la surface, formée par des staphylocoques.

Culture des poumons : colonies ponctiformes plus grosses, un peu opaques, liquide trouble, précipité au fond. Au microscope, diplocoques un peu oblongs, parfois lancéolés, formant des groupes radiés, denses de 0,6 μ.

Culture des amygdales : 1° sur gélose glycérinée une masse de petits points transparents; 2° des colonies blanches, humides, gluantes le long de la strie; un peu de précipité, sur bulles d'air.

Sous le microscope : 1° des formes très variées, bacilles comme ceux de la diphtérie, d'autres fois ovales ou ponctués, parallèles ou radiés 0,2-0,8 μ, col. 2-4; 2° bacilles courts, arrondis, distanciés, pâles, un mucogène 0,8 μ.

Un cobaye, auquel on avait introduit dans la trachée des mucosités des bronches, succombe au bout de 8 jours avec une inflammation intense de la muqueuse trachéale, congestion des poumons, pleurite et péricardite séro-fibrineuses. Dans les poumons on constate de petits nodules hémorragiques. La rate est grossie et hyperémiée. Dans les cultures du poumon et de la plèvre on distingue des cocci en diplo ou en groupes, ou bien en zooglœa. Sur agar-agar ils forment de petites colonies un peu saillantes et en gélatine de petits globes dans la profondeur.

Résumé. — Nous avons affaire, dans ce cas, à une infection hémorragique qui s'est manifestée par une bronchite et une entérite hémorragiques. L'emphysème est dû probablement à la bronchite. Ce sont évidemment ces hémorragies bronchiques qui étaient dans ce cas la cause de la mort. Les bronches renferment différents microbes, dont les plus importants paraissent être des diplocoques et des bacilles, qui présentent certains caractères du bacille diphtérique, ainsi qu'un mycogène.

Les expériences sur les animaux ont démontré que les diplocoques très virulents, qui se trouvent répandus dans tout l'organisme ont déterminé le caractère hémorragique de la bronchite. D'ailleurs ces microbes ont été trouvés aussi dans les mucosités bronchiques, qui nous ont servi aux expériences.

Observation XI

Le malade C. C..., âgé de 25 ans, terrassier aux fortifications, entre dans le service de M. le professeur Kalindero le 17 avril avec grande fièvre (40°), prostration, purpura sur l'abdomen et les membres inférieurs, phénomènes de bronchite et succombe le 20 avril 1892.

Diagnostic anatomo-pathologique. — Ulcères gangreneux des amygdales

et du pharynx, ecchymoses pleurales, foyers hémorragiques et congestion des poumons, bronchite hémorragique. Œdème des méninges et de la glotte. Purpura hémorragique de la peau, hypertrophie de la rate. Septicémie hémorrhagique.

Anatomie pathologique (organes respiratoires). — Le poumon droit gonflé et peu adhérent aux côtes. A sa surface on voit plusieurs taches rouge noir hémorragiques; à la section il s'écoule un liquide sanguinolent sirupeux, noir brunâtre. Le lobe inférieur et le moyen sont un peu emphysémateux. Le poumon gauche présente à la surface des taches noires hémorragiques; à la surface de section on voit à l'intérieur de l'organe des foyers d'hémorragie de couleur rouge noire; il s'écoule par pression une grande quantité de liquide spumeux sanguinolent. Les bronches contiennent une mucosité sanguinolente, la muqueuse est très sanguinolente, les parois infiltrées de sang.

Examen bactériologique. — Les ensemencements des bronches sur agar-agar glycériné donnent de grandes colonies rondes, plates, isolées, plus élevées au centre, blanchâtres, brunes par transparence. Développement dans la profondeur, le liquide de condensation reste clair. Ces cultures sont formées par des bacilles ressemblant à ceux de la fièvre typhoïde mêlés (dans la strie profonde) à des streptocoques. Par des dilutions successives on réussit à obtenir les streptocoques en culture pure. Ils sont courts, de 0,5 μ de diamètre, se colorant par le procédé de Gram et poussant sur la gélatine.

Les ensemencements du foyer hémorragique pulmonaire ont fait pousser sur agar-agar glycériné des points d'une extrême finesse formant une bande grenue à la surface de la substance. Au fond du liquide de condensation il y a un peu de précipité muqueux blanc rougeâtre. Au microscope on reconnaît deux sortes de microbes : un streptocoque court et très fin, à membres cubiques et des bacilles fins 0,2 μ formant zooglœa, pâles, ayant une extrémité un peu plus gonflée,

Dans les cultures des reins on trouve des streptocoques de 0,5-0.6 μ col. 4. Ce streptocoque inoculé sous la peau d'une souris provoque une septicémie mortelle au bout de 2 jours.

Ce cas rentre dans le groupe des septicémies hémorragiques ayant pour point de départ les amygdales et déterminant ensuite une bronchite hémorragique accompagnée de septicémie.

Les bronches contiennent un bacille ressemblant à celui de la fièvre typhoïde, ainsi qu'un streptocoque qui se retrouve dans les foyers hémorragiques des poumons et des reins. Un autre bacille fin, trouvé dans le poumon, ne paraît pas avoir eu aucun rôle dans la production de cette septicémie, qui s'explique assez bien par l'action du streptocoque septique.

Observation XII

Le malade N. S..., âgé de 48 ans, serviteur, est entré à l'hôpital

dans le service de M. le professeur Stoïcesco présentant un purpura hémorragique prononcé, surtout sur les parties supérieures du corps ainsi qu'une bronchite avec expectoration transparente visqueuse; un peu plus tard, il survient une pleurite exsudative, la respiration devient fétide et les derniers jours on voit apparaître sur la face interne de la lèvre inférieure ainsi que sur la face inférieure de la langue quelques ulcères gangreneux.

Le malade succombant le 17 janvier nous procédons à l'autopsie et nous constatons ce qui suit :

Le cadavre est bien conformé, les pupilles sont inégalement dilatées, la conjonctive bulbaire présente de petites taches hémorragiques. La poitrine est large, le cou bien proportionné, l'abdomen un peu ballonné. Le corps et surtout les extrémités supérieures sont recouvertes de grandes taches hémorragiques irrégulières, en partie brunes ou jaunes. Les os craniens présentent une injection diffuse sous forme de taches sur la lame interne; la substance spongieuse est en petite quantité. Les méninges épaissies, œdematiées se détachent facilement. Les sillons sont plus larges. Le ventricule latéral contient un liquide sanguinolent; la substance grise est anémique, la substance blanche assez consistante. A la partie inférieure de la langue il existe de chaque côté du frein une perte de substance, mesurant 4 centimètres de longueur sur 2 centimètres et demi de largeur, avec une base pulpeuse, brune, sale, sphacéleuse.

La muqueuse de l'épiglotte épaissie est livide, la muqueuse des cartilages de Wriesberg et Santorini est œdématiée. Le corps thyroïde petit, d'un rouge brun, est consistant. La muqueuse du larynx et du pharynx livide, sale, est recouverte d'une sanie blanchâtre.

Le poumon gauche adhérent à la partie supérieure est recouvert dans sa partie postérieure par des pseudo-membranes jaunes. La plèvre est épaissie, d'un aspect laiteux. La cavité pleurale gauche contient environ un litre de liquide trouble floconneux. Vers la partie supérieure et postérieure la plèvre présente des hémorragies ponctiformes et confluentes. Les parties supérieures du poumon gauche sont hyperémiques et laissent s'écouler à la pression beaucoup de liquide sanguinolent. Dans le lobe inférieur il se trouve une caverne gangreneuse à parois pulpeuses, sales, verdâtres, remplie par une substance ichoreuse et entourée d'un foyer marbré, qui, s'étendant vers la base du poumon est plus consistant, tuméfié, fragile, d'un rouge brun sale. Les bronches sont entourées de points hémorragiques.

Le poumon droit est tuméfié, ses parties antérieures sont emphysémateuses. La partie postérieure du lobe inférieur plus consistante est infiltrée par un liquide rouge sanguinolent, peu aéré; les bronches de cette région sont dilatées et remplies par une substance blanc jaunâtre, granuleuse, comme des grains de pavot. Les grosses bronches, en commençant au-dessous de la trachée, ont la muqueuse grise sale, injectée,

finement granulée et recouverte par une substance ichoreuse d'un rouge sale, leur tissu profond ont une couleur rouge noire, hémorragique. La trachée ainsi que les grosses bronches présentent des pertes de substance superficielles longitudinales, ayant des bords blancs granulés sur la partie postérieure.

Le cœur grossi, flasque, est recouvert de graisse ; le cœur droit renferme des caillots décolorés.

Le foie grossi, gris jaunâtre, marbré à la surface, est assez consistant. Les voies biliaires sont libres; la vésicule biliaire, plus petite, contient un peu de bile liquide rouge orangé. Les reins sont plus petits, pâles, la capsule se détache facilement; la substance corticale un peu plus épaisse et fragile. La rate est tuméfiée, les follicules plus gros, la pulpe brun pâle; entre les follicules il existe un tissu rouge foncé; la pulpe, très ramollie, se laisse facilement enlever. L'estomac est dilaté, la muqueuse injectée notamment dans la région du pylore, de couleur brune, un peu mamelonnée. La muqueuse du duodénum est épaissie, injectée et recouverte de petites hémorragies. Les intestins sont en partie gonflés de gaz; quelques anses du petit bassin ont la muqueuse injectée. La muqueuse de l'intestin grêle, qui contient des matières crémeuses brunes, est livide.

Examen bactériologique. — En pratiquant des ensemencements des différents organes nous obtenons au bout de 24 heures les cultures suivantes : Les cultures du péricarde sur agar-agar glycériné renferment 2 sortes de colonies : 1° des bandes blanches brillantes, formées par un staphylocoque très dense, à membres très inégaux, de 0.5-1.5 μ de diamètre; et 2° un voile finement pointillé, formé de points isolés bien visibles à la loupe, le liquide de condensation est assez clair montrant au fond un précipité blanchâtre plus dense. Les préparations de ces points font voir au microscope des formes ovales plus pâles au milieu, surtout en diplo, formant aussi des chaînettes et des groupes de 0.5 μ, col. 3-4.

Dans les cultures du cœur droit il y a, à côté d'un staphylocoque qui forme des bandes comme plus haut, des colonies ponctiformes, plus grosses dans les parties inférieures des stries; elles sont entourées d'une zone transparente, irrégulière et présentent un centre plus élevé.

Ces colonies sont formées par des chaînettes à membres aplatis ; ordinairement on voit des groupes comme un staphylocoque; cependant les individus de ces groupes ont toujours la tendance à former des chaînettes parallèles.

Dans les préparations colorées d'après le procédé de Gram on voit le plus souvent des chaînettes courtes, à membres ronds, mais il y a aussi des streptocoques plus longs dont quelques membres sont plus gros; en général ils ont de 0,7-0,8 μ de diamètre.

Les ensemencements des bronches, de la gangrène pulmonaire et de la plèvre font pousser sur agar-agar glycériné une seule espèce de

colonies ponctiformes, blanchâtres, assez opaques, plus élevées au centre. Le liquide de condensation clair montre au fond un peu de précipité nuageux.

Au microscope on voit des chaînettes, moyennes comme longueur de 12-14 membres ronds ou aplatis, diplo, plus gros aux extrémités, de 0,8 μ. Colorant d'après le procédé de Gram on voit les mêmes microbes, ayant quelquefois des membres plus ovales de 0,8-1,2 μ.

Ce streptocoque forme sur gélatine des bandes larges, un peu granuleuses, composées de points transparents qui ne sont pas très confluents.

Le bouillon de culture se trouble dans les premières 24 heures, tenant en suspension de petits flocons; au fond des tubes il se dépose un précipité granuleux, peu abondant.

Deux lapins, inoculés sous la peau, chacun avec 1 cc. de bouillon de culture âgé de 24 heures, résistent à l'infection; tandis qu'un troisième lapin inoculé sous la peau de l'abdomen avec une émulsion du poumon gangrené succombe au bout de 11 jours, présentant à l'autopsie un grand abcès au point d'inoculation, plein d'un pus liquide blanc et entouré d'hémorragies. Toute la paroi abdominale est gangrenée, de couleur verte. Dans la région de l'abcès il y a des adhérences entre la paroi abdominale et l'intestin avec l'épaississement de la paroi de celui-ci, mesurant 3 millimètres de grosseur. Le péritoine viscéral et pariétal est recouvert de minces fausses membranes fibrineuses. Les reins sont tuméfiés, les pyramides injectées. La rate tuméfiée aussi est livide verdâtre; le foie plus gros est aussi peu consistant.

Examen histologique. — Les sections de la paroi de la caverne gangreneuse du poumon font voir que cette paroi est formée par les couches suivantes : une couche assez épaisse composée exclusivement de streptocoques, ensuite une couche pâle, un peu granuleuse, contenant des foyers des mêmes microbes; une couche embryonnaire à cellules fragmentées et enfin un tissu particulier possédant beaucoup de vaisseaux de néo-formation bouchés par de grandes cellules plasmatiques ou de la fibrine.

Les masses bactériennes de la paroi pénètrent sous forme de prolongements à l'intérieur du poumon, où l'on voit se former des abcès ou des petites cavernes ou bien des foyers, dont le centre est exclusivement formé par des streptocoques. A partir de ces foyers les microbes pénètrent le long ou à l'intérieur des vaisseaux qui forment une couche épaisse autour de ces cavernes. Le tissu pulmonaire voisin présente des vaisseaux dilatés à parois épaissies et la compression des alvéoles, qui sont remplis de fibrine dense. La grande prolifération des vaisseaux fait que le tissu du poumon est difficile à reconnaître.

La coloration d'après le procédé de Gram fait voir mieux la disposition décrite des streptocoques, qui se présentent en chaînettes plus courtes, irrégulières comme forme et fusionnées quelquefois en masses compactes.

La rate présente la prolifération des cellules de la pulpe, de sorte que l'organe renferme une moindre quantité de sang; la pulpe présente en outre un plus grand nombre de grandes cellules ovales ; on n'y rencontre pas de microbes.

Nous avons affaire dans ce cas à un purpura hémorragique avec bronchite; on constate plus tard la présence de foyers gangreneux pulmonaires et buccaux. Il est très probable que le purpura ait un rapport avec l'infection bronchique, car, nous y avons trouvé une maladie plus ancienne et hémorragique des bronches.

L'élément infectieux des bronches a produit la gangrène du poumon et de la cavité buccale, qui a été le point de départ de la saprémie et de la septicémie mortelle. Nous avons affaire ici, sans doute, à un streptocoque septique et hémorragique qui a fait son invasion dans tout l'organisme étant localisé cependant surtout dans les bronches et dans les foyers gangreneux.

L'expérimentation dans ce cas nous montre de nouveau ce que nous avons souvent constaté sur certains streptocoques, c'est-à-dire qu'ils perdent rapidement leur virulence (*Septische Prozesse*, 1888); les lapins inoculés avec des cultures pures résistent à l'infection, tandis que les animaux inoculés avec la substance des foyers pathologiques succombent, présentant des lésions analogues à celles qu'on a observées chez l'homme.

Résumé. — Dans mon travail sur l'infection hémorragique (*Annales de l'Institut de pathol. et de bactér.*, 1888-89), j'ai insisté sur l'origine de l'infection, dans certains de nos cas, dans la muqueuse pharyngienne et surtout amygdalienne; depuis (*Congrès international d'hygiène*, Londres, 1891), j'ai pu constater des infections générales partant d'une bronchite. Dans ces cas, les hémorragies sont dues à différentes espèces de microbes, qui se localisent spécialement sur la muqueuse des bronches.

Dans la plupart des autopsies, on a constaté des hémorragies non seulement dans les bronches, mais aussi dans les parois des bronches et dans le tissu péribronchique, elles étaient souvent accompagnées de foyers inflammatoires péribronchiques.

L'aspect histologique des bronches dans ces cas varie selon l'action spéciale des microbes pathogènes et selon l'état de la lésion aiguë, chronique, primitive ou secondaire. Dans plusieurs de nos cas nous supposons que le microbe hémor-

ragique pénétrait dans les bronches malades à un moment donné, quand par le fait de la bronchite préexistante il y trouvait un milieu favorable de développement et d'invasion.

Les microbes hémorragiques ont été en même temps septiques et parfois saprogènes, de sorte qu'on peut ordinairement constater que l'hémorragie, l'infection générale et parfois aussi une gangrène partent de la muqueuse des bronches. Dans certains cas, on peut reconnaître l'origine bronchiale de ces lésions, d'après l'ancienneté des lésions bronchiques et hémorragiques et, dans ces cas, on trouve le début du purpura au thorax et aux extrémités supérieures.

Ici comme dans d'autres formes de septicémies hémorragiques, on constate une grande variété de microbes, parmi lesquels certains streptocoques ou d'autres microbes septiques sont les plus fréquents. Il est possible que dans certains cas comme dans ceux de duodénite ou entérite, le microbe hémorragique se soit localisé secondairement dans les bronches.

Dans d'autres cas enfin, nous avons affaire à des hémorragies dues probablement à la résorption des substances solubles d'un microbe, tandis que celui-ci n'a pas pénétré dans l'intimité de l'organisme. Dans la plupart de nos cas le microbe, qui prédomine dans les bronches, est un diplocoque, qui ne peut pas être confondu ni avec le pneumocoque, ni avec un streptocoque et qui, dans certains cas, se retrouve aussi dans le parenchyme du poumon.

Dans un cas où un streptocoque se trouvait associé à un pneumocoque, nous ne pouvons pas savoir lequel des deux microbes a provoqué l'hémorragie; tandis que dans d'autres cas on ne peut pas nier le caractère de produire des hémorragies d'un streptocoque court, très pathogène, répandu partout dans les bronches, et dans le tissu péri-bronchique, d'où il a pénétré dans le parenchyme du poumon et dans les organes éloignés comme les reins.

Dans un autre cas le diplocoque mentionné était associé à un streptocoque court non pathogène pour nos animaux de laboratoire, qui était répandu aussi dans d'autres organes.

Enfin dans deux cas, nous avons eu affaire à une septicémie hémorragique ayant son point de départ dans le duodénum et dans un cas dans le jejunum et qui avait produit une entérite et une bronchite hémorragiques. Dans l'un de ces cas les bronches ne renfermaient qu'un mucogène, tandis que la muqueuse et le tissu profond du duodénum et les organes parenchymateux contenaient un diplocoque lancéolé très gros, formant des chaînettes et un streptocoque; dans l'autre cas nous avons eu affaire à un pneumocoque, qui partant probablement du duodénum s'est généralisé dans les autres organes.

Sur onze cas de bronchite hémorragique, on a trouvé dans cinq cas différents mycogènes, dont un déterminant des hémorragies, chez les animaux, deux fois le staphylocoque doré et quatre fois différents streptocoques et pneumocoques.

Qu'il me soit permis d'insister de nouveau sur l'importance des microbes hémorragiques de l'homme, retrouvés dans les bronchites hémorragiques et dont les uns correspondent aux bacilles hémorragiques spécifiques, décrits à peu près en même temps par Vassale (*Rass. di scienze med.*, 1888)et moi, ensuite par Tizzoni et Giovanini (*Ziegler's Beitrage*, VI, 1889) et Kolb (*Arbeiten aus. d. k. Gesundheitsamte* VII 1891), les autres à certains streptocoques, dont le pouvoir de produire le purpura a été établi par moi (Comptes rendus de la Société des médecins de Bucarest, 1887; Annales de l'Institut de pat., Bucarest, 1888-1889; *les Bactéries*, 3e édition) et confirmé par d'autres auteurs.

Dans mes cas on pouvait distinguer différentes variétés importantes de pneumocoques et de mycogènes. J'avais donné le nom de mycogènes à un groupe de microbes que j'ai trouvé dans les voies respiratoires, surtout en cas d'affections catarrhales et dont j'avais publié un tableau comparatif dans le *Centralblatt fur Bacteriologie*, 1890 et dans la 3e édition de nos « *Bactéries* » où on trouve aussi des photogravures. Ces microbes ont la propriété de produire dans les cultures des substances muqueuses abondantes et je leur attribue un rôle dans la formation des masses abondantes de mucus dans certains cas de bronchite. A ce groupe appartiennent encore quelques-uns des microbes connus, comme certaines formes

de Protée et le microbe du rhinosclérome. Le microbe de Friedlænder présente aussi des variétés mycogènes. Un de ces microbes trouvé dans un de nos cas, possède, comme nous l'avons prouvé par nos expériences, des propriétés pathogènes et hémorragiques prononcées pour les animaux inoculés.

Il a été impossible de donner dans le cadre d'un article ayant pour but d'attirer l'attention sur l'étiologie des bronchites hémorragiques et de certaines formes d'infection hémorragique, une description détaillée des différents microbes trouvés dans mes cas. Comme l'analyse bactériologique, grâce à nos nouvelles constatations sur la grande variabilité, sur les variétés et l'association des différents microbes, est devenue un objet d'étude très vaste, je réserve pour une monographie spéciale l'étude détaillée de ces microbes.

IV

ÉTUDE HISTOLOGIQUE

SUR LES

ALTÉRATIONS SÉNILES DE LA RATE

DU CORPS THYROIDE ET DE LA CAPSULE SURRÉNALE

Par M. le Dr A.-H. PILLIET

Les phénomènes de la sénilité ont depuis longtemps frappé l'attention des anatomo-pathologistes, mais avant l'intervention du microscope, ils n'ont guère pu noter dans les différents organes séniles qu'une diminution plus ou moins considérable de volume : une atrophie simple. Les recherches micrographiques qui commencèrent à prendre de l'importance vers le milieu de ce siècle permirent d'aller plus loin dans la description des lésions, bien que fort souvent un désordre pathologique fût interprété comme une lésion résultant uniquement de l'âge.

On peut actuellement reconnaître trois principales théories de la production dans les organes des caractères de la sénilité. Elles ont toutes trois le caractère d'être générales et d'englober sous une même formule l'anatomie pathologique d'ensemble des lésions séniles, alors que ces lésions sont elles-mêmes très peu étudiées, très peu connues pour la plupart des organes. Par besoin de généraliser, on a pris telle glande, le rein par exemple, ou tel système, le système artériel si l'on veut, comme types des altérations soit des glandes soit des systèmes.

La première est celle de Canstatt, la théorie de l'involution sénile. Toute cellule naît, s'accroît, vieillit et meurt. L'homme ou tout être vivant, n'étant qu'un agrégat de cellules, la sénilité de l'individu n'est que la somme de l'involution granulo-graisseuse ou atrophique de chacune de ses cellules.

Vient ensuite la théorie de la sclérose. Chez les vieillards beaucoup d'organes sont non seulement atrophiés mais fortement scléreux, et la sclérose étant un phénomène d'ordre irritatif, on a pensé que les cellules parenchymateuses atrophiées ou dégénérées dans les organes séniles étaient le point de départ de la sclérose, l'épine irritative du tissu conjonctif. C'est expliquer les troubles séniles par l'extension de la théorie des cirrhoses épithéliales du professeur Charcot.

En troisième lieu, nous trouvons la théorie vasculaire (Demange, 1886). Et si pour nous chacune des deux théories précédentes renferme une part de vérité, nous déclarons n'accepter nullement la théorie de la dystrophie artérielle, qui n'est qu'un schéma séduisant, n'expliquant rien au fond.

Les vaisseaux artériels, surtout les plus petits, se sclérosent; il s'ensuit que tous les organes qu'ils nourrissent ne se trouvent plus irrigués et s'atrophient. L'aorte elle-même est atteinte d'athérome par l'oblitération de ses vasa vasorum.

Tous les organes sont ainsi envahis, mais, chose que la théorie n'explique pas et que Bichat avait nettement signalée, l'homme meurt en détail, ses fonctions se suppriment les unes après les autres; chez l'un c'est le rein qui est le premier frappé, chez l'autre le cerveau. La dystrophie d'origine circulatoire devrait avoir partout les mêmes effets.

Le point de départ du désordre initial, la sclérose des petits vaisseaux, serait l'usure fonctionnelle. Mais pourquoi ce système serait-il plus vulnérable qu'un autre? Demain l'on pourra dire qu'après la constatation déjà faite, par MM. A. Gombault et Brissaud, de désintégration des nerfs chez le vieillard, il n'est pas douteux que la sénilité soit consécutive à l'usure physiologique des nerfs qui commandent tous les autres organes et en particulier les artérioles. Ce sera une théorie exactement superposable à la première; et, comme elle,

elle ne tiendra pas compte des faits observés. Si l'on rencontre des vaisseaux scléreux dans un organe quelconque provenant d'un vieillard, il ne faut pas s'en tenir là, mais rechercher avec soin quelles sont les autres modifications de cet organe. On en pourra trouver de primordiales, échappant tout a fait à l'action vasculaire, du moins telle que l'entendent les partisans de la théorie de la dystrophie artérielle; et si la preuve est faite en ce sens pour un organe, l'édifice théorique opposé est ébranlé tout entier.

L'étude des lésions du vieillard doit être reprise sur la base indiquée par Canstatt, l'étude des altérations cellulaires. Mais il ne suffit pas de se tenir dans les termes généraux; il faut étudier les cellules indépendamment les unes des autres. Elles sont assez différenciées en effet pour ne mourir ni à la même heure ni de la même façon, et l'on ne pourra établir une règle générale comprenant l'involution des cellules du foie, de la peau, de la moelle épinière, etc., qu'après avoir suivi chacun de ces éléments à part. De plus, il ne suffit pas de se borner à des recherches sur les cellules individuelles, il faut aussi les étendre aux combinaisons de cellules agencées, en vue d'une fonction particulière, aux organes. Nous verrons en effet que d'une part les différents organes n'ont pas la même façon de finir; et d'autre part que la mort d'un seul genre des cellules d'un organe complexe suffit pour en entraver le fonctionnement même quand les éléments différenciés d'autre façon restent sains.

On voit, d'après le court exposé de ce programme, qu'il n'est pas possible de tracer actuellement de la sénilité un tableau complet ou définitif. L'étude de chaque organe faite au point de vue de l'histologie pure ou de l'embryologie amène en effet chaque jour de nouvelles découvertes dont les résultats sont et seront le point de départ d'applications précoces ou tardives, mais inévitables à l'anatomie pathologique.

Il sera facile d'exposer le point de vue auquel nous nous sommes placé dans l'étude qui suit. Étant données l'espèce, et la nécessité de la multiplication des êtres pour la perpétuer il suit que chaque cellule d'un être humain est appelée à mourir, et aussi qu'avant sa mort elle ne se multiplie, ne

bourgeonne, ne produit des rejetons qu'à cause de la puissance germinative résultant de la fécondation d'où est sorti l'être dont elle fait partie. Comme l'a dit Cl. Bernard, la multiplication sans fécondation des cellules du corps est un phénomène comparable à celui de la parthénogénèse desinsectes. Une première fécondation suffit pour ébranler, provoquer la puissance de segmentation incluse dans toute les cellules qui se développeront dans l'être futur. Mais, toujours comme dans la parthénogénèse, il vient un moment où cette force s'épuise, où la fécondation redevient nécessaire à la perpétuité de l'espèce. L'être qui a fourni l'élément fécondant meurt par suite de l'épuisement de la puissance germinative de ses propres cellules. (Il serait d'ailleurs curieux de savoir si ces cellules pourraient retrouver une nouvelle activité sous l'influence des plasmas nucléaires administrés d'une façon ou d'une autre.) On voit que la théorie de Canstatt doit être modifiée et que le point de départ des lésions séniles doit être placé dans le noyau et non dans le cytoplasma. Il nous importe peu qu'une cellule devienne granulo-graisseuse et disparaisse si elle a donné auparavant des gemmes, des éléments jeunes et actifs, et si, avant de mourir, ces derniers sont féconds à leur tour. En résumé, la perte du pouvoir de segmentation que le noyau cellulaire acquiert par la fécondation initiale, point de départ de l'être tout entier, voilà quelle est la véritable cause de l'involution des cellules et des tissus.

En examinant dans le détail quelques organes à ce point de vue, on s'aperçoit que, malgré l'unité du processus général, les différences d'un organe sénile à un autre sont énormes; et ce ne sont pas des différences de degré, mais surtout de nature. Les cellules sont trop individualisées pour se comporter semblablement dans chaque organe. On reconnaît alors l'inutilité de lois trop générales et de synthèses prématurées et la nécessité d'une analyse détaillée portant sur chaque organe ou sur chaque système; dès à présent on peut considérer deux types morbides répondant à la sénilité. (Je dis morbides, puisqu'il résulte de ces lésions des troubles fonctionnels constituant de véritables maladies.) Le premier est

celui des organes à structure simple; dans le second on se trouve en présence d'organes à structure compliquée. Quelques exemples vont mieux préciser notre pensée qu'un développement de cet énoncé.

1° *Organes simples*. — La glande sous-maxillaire est composée dans sa partie essentielle, active, de cellules sécrétantes; les éléments disparaissent en grande partie chez le vieillard, comme je l'ai montré dans des recherches faites à l'hospice d'Ivry. La glande est à peu près constamment atteinte, et pourtant elle conserve son volume apparent car les intervalles laissés libres par la disparition de ses acinis sont comblés par du tissu graisseux. Souvent il n'existe plus qu'un squelette de glande se découpant sur un fond adipeux, au lieu des acinis serrés de l'état adulte. Les cellules caliciformes ne se multipliant plus, la glande disparaît, sans sclérose; et ce processus accompagne la disparition des dents, la raréfaction du maxillaire inférieur qui sont constants. Le pancréas s'atrophie souvent de la même façon. Vulpian a noté sa transformation en un bloc graisseux gardant encore la forme de la glande; j'ai eu l'occasion de montrer à la Société anatomique un cas semblable recueilli chez un vieillard.

2° *Organes compliqués*. — La situation change avec des organes plus compliqués. Dans l'ovaire par exemple, il existe une variété de cellules qui priment toutes les autres; ce sont les ovules. Bien qu'ils soient inclus dans le stroma ovarien en très grande quantité, et que leur abondance dépasse énormément pour chaque être femelle ce que ce dernier en peut utiliser, les ovules finissent par disparaître totalement de l'ovaire des vieilles femmes. Un grand nombre sont sans doute résorbés à la ménopause. On peut rencontrer assez fréquemment dans les hospices de vieillards des ovaires dont le stroma ovigère est réduit à une couche purement fibreuse; sans aucun ovule. Quel que soit son volume apparent, voilà un organe mort fonctionnellement, par suppression d'un élément primordial.

Pour le testicule les faits sont semblables. Les ovules mâles disparaissent plus tardivement des tubes testiculaires que de la trame ovarienne; mais l'organe atteint la sénilité à

une époque relativement peu avancée de la vie de l'individu, et toujours par suppression de ses éléments primordiaux. Quand ils sont épuisés, dépensés, ils ne peuvent plus se refaire, l'individu a épuisé son capital de cellules mâles, l'organe est sénile. Ses ovules mâles ou femelles sont en effet différenciés avant la naissance; et, quelque grand que soit leur nombre, il est limité. Les autopsies des vieillards nous montrent que la dépense totale en est possible avant la mort de l'individu chez l'homme comme chez la femme.

Dans le cerveau, les grandes cellules pyramidales de l'écorce se pigmentent et s'atrophient à partir d'un certain âge, entraînant la disparition des systèmes de fibres qu'elles commandent, et ces éléments sont différenciés eux aussi à une époque relativement précoce du développement, comme l'ont montré les belles recherches de M. W. Wignal sur le système nerveux, et quand ils sont disparus, aucune cellule du voisinage ne peut les refaire.

On comprend maintenant ce que nous entendons par la disparition d'un élément primordial dans un organe. Ces idées sont d'ailleurs fort simples, et les faits que nous venons de rappeler bien connus. Quand les métamorphoses séniles de tous les organes seront connues comme celle que nous venons de rappeler, la synthèse de la sénilité et de la mort de l'être sera possible.

Pour contribuer dans notre faible mesure à cette synthèse, nous allons décrire trois types tout à fait différents l'un de l'autre au point de vue de ces métamorphoses, bien qu'appartenant tous trois au même groupe des glandes vasculaires sanguines; ce sont la rate, le corps thyroïde, la capsule surrénale. Nous avons choisi les glandes closes parce qu'elles sont moins accessibles aux infections venues de l'extérieur; l'histoire sénile du poumon, du rein ou du foie est tellement chargée jusqu'ici de faits pathologiques acquis, que l'on ne peut prendre actuellement ces organes comme types de la description d'un processus physiologique en somme, puisque ce n'est que le dernier chapitre de l'évolution des cellules.

I

La *rate* a été négligée en général chez les vieillards parce que les variations de volume si frappantes dans l'âge adulte et dans les maladies infectieuses, sont, par suite de l'âge, considérablement réduites de proportion. La broncho-pneumonie, l'infection urinaire, les processus microbiens les plus aigus ne gonflent pas énormément la rate sénile. Elle ne présente donc pas d'ordinaire les énormes dimensions que prend l'organe dans les maladies infectieuses et qui sont bien connues depuis les recherches de Piorry. Aussi n'aurons-nous à citer que peu de travaux. D'abord la thèse d'agrégation de M. Brousse, qui note l'épaississement des cloisons de tissu conjonctif, d'où résulte une sclérose très appréciable, l'atrophie ou la disparition de la plupart des glomérules de Malpighi, l'oblitération d'un grand nombre de vaisseaux et la réduction considérable de la pulpe splénique; en sorte que l'organe est presque entièrement réduit à une masse de tissu conjonctif parsemée de vaisseaux (Brousse, *De l'involution sénile*. Thèse agrég. 1886, p. 47). Birsch-Hirschfeld, dans son traité d'anatomie pathologique, classique en Allemagne, dit que l'atrophie simple sénile de la rate débute le plus souvent dès la cinquantième année. Elle n'est pas proportionnelle à l'amaigrissement général du corps; elle est au contraire beaucoup plus accentuée proportionnellement que pour le reste de l'individu. La consistance est augmentée; comme l'atrophie porte de préférence sur les cellules lymphoïdes, le stroma fait saillie sur la surface de section, relativement à la pulpe qui est de coloration rougeâtre, souvent pigmentée. Les autres auteurs ne nous donnent que des renseignements plus vagues, en sorte qu'il est inutile d'y insister ici.

Pour nous rendre compte de l'altération splénique dans la vieillesse; il nous faut dresser un tableau de la rate normale, chez l'enfant ou l'adulte, et lui opposer le tableau des rates dégénérées. Les conclusions s'imposeront alors d'elles-mêmes; et, dans le nombre des lésions observées, on pourra établir une certaine hiérarchie et ne pas confondre les dés-

ordres principaux avec ceux qui sont accessoires ou consécutifs.

La rate présente à considérer trois parties différentes que nous énumérons selon leur importance relative : 1° les corpuscules de Malpighi; 2° la pulpe rouge; 3° la charpente conjonctive et la capsule.

1° Les corpuscules de Malpighi se développent, comme il résulte des recherches récentes, et en particulier de celles de M. Laguesse (*Développement de la rate chez les poissons*. Thèse de doctorat sciences, 1890), à une époque très précoce. La rate étant une émanation des veines intestinales, le tissu conjonctif qui sert à former ces veines est composé d'abord de cellules volumineuses, à prolongements membraniformes soudés les uns aux autres, et laissant entre elles des intervalles lacunaires. Dans le réseau ainsi constitué se développent des éléments volumineux, nucléés, d'un aspect tout spécial, et qu'à cause de l'étendue de leurs noyaux on appelle des noyaux d'origine; bien que ce terme soit impropre puisqu'il s'agit de véritables cellules. Quand l'éponge lacunaire d'origine veineuse qu'il s'est ainsi formée est pénétrée par la circulation artérielle, un grand nombre de ces noyaux d'origine sont balayés dans le système veineux, et les portions de la rate qu'ils occupaient restent à l'état de lacunes que remplit le sang rouge. Mais beaucoup restent groupés autour des artérioles, remplissant les lacunes et formant de petits amas blancs, qui ne sont autre chose que les futurs corpuscules de Malpighi. Ainsi se trouvent formées la pulpe blanche et la pulpe rouge. Mais les corpuscules de Malpighi sont en contact à leur périphérie avec la pulpe rouge, et leurs éléments cellulaires continuent peu à peu, pendant toute la vie, à passer dans la circulation veineuse, puis dans la grande circulation par un essaimage continu. Ces cellules ressemblent beaucoup aux éléments lymphoïdes, ce qui explique la prédominance de ces derniers dans le sang de la veine splénique, constatée par Donné en 1844, et depuis par Hyrtl, Vierordt, Malassez, etc.

D'après les recherches modernes, ces éléments sont, directement ou indirectement, des cellules formatrices de glo-

bules rouges (Laguesse). Ils ne sont inclus dans la pulpe splénique qu'en nombre limité ; il s'ensuit que leur diminution de nombre ou leur disparition amènera la suppression de la fonction hématopoiétique de la rate.

2° La *pulpe splénique*, dont nous venons de voir le développement, présente à considérer sa trame et son contenu. La trame, constituée par des cellules à prolongements membraniformes, ou même lamelleux chez les embryons de certaines espèces, subit un certain nombre de modifications chez l'adulte. Les cloisons protoplasmiques se rétractent, et passent à l'état de cordons, de filaments plus ou moins rigides. En même temps le nombre des noyaux de cette charpente dont les cellules étaient soudées diminue beaucoup, en sorte que le réseau devient de protoplasmique titullaire.

Le contenu de la pulpe est formé des éléments du sang, et de ceux qui sont sortis des corpuscules de Malpighi. Le sang y subit des modifications dégénératives manifestes; certains globules s'y fragmentent et leurs débris restent libres dans la pulpe, ou quelquefois pénètrent les cellules des travées. Ces débris globulaires se transforment souvent en pigment (Denys, *Bull. de l'Acad. de méd. belge*, mars 1888).

Pour quelques auteurs l'hémoglobine ainsi récupérée par la rate aux dépens des globules détruits servirait à charger les globules rouges nouvellement formés.

Ainsi la pulpe blanche créerait de nouveaux globules, la pulpe rouge détruirait les anciens. Ainsi se localiserait dans deux tissus de structure différente les deux fonctions contradictoires que la plupart des physiologistes accordent à la rate. Nous pouvons ajouter d'ailleurs, au point de vue histologique, que la régénération de la rate, telle que l'ont étudiée Feleti et Tizzoni, se fait par un processus tout à fait comparable à celui du développement tel que nous venons de l'esquisser (*Reale Acad. d. Lincei*, 1880-1881).

3° La *capsule fibreuse* et la *charpente* ne jouent dans l'organe qu'un rôle accessoire. Les lésions de la capsule, très apparentes souvent, se propagent à une certaine distance de l'organe le long des traînées qui émanent de cette enveloppe; mais, en général, c'est la disparition de la pulpe qui met en

évidence la charpente de l'organe et détermine ainsi une apparence de sclérose. Pourtant, il peut y avoir une sclérose avec l'épaississement des cloisons, mais son importance n'est que relative.

Il nous faut étudier maintenant ce que tout cela devient dans la vieillesse; et le faire sur un nombre de pièces assez considérable pour ne pas amener comme résultats généraux des résultats partiels. On sait qu'en anthropologie, 25 cas de même genre bien déterminés suffisent pour fixer une moyenne. En histologie il n'existe pas encore de règles à cet égard, et le mieux est de multiplier les examens le plus possible. Mais nous n'en donnerons ici que les résultats généraux, car dans les observations histologiques individuelles, la répétition des mêmes détails serait trop fastidieuse.

Les rates séniles que j'ai examinées sont au nombre d'une trentaine, provenant les unes de l'hospice d'Ivry, les autres de l'hôpital Laënnec, et recueillies pendant nos années d'internat chez M. le Dr Gombault et MM. les professeurs Cornil et Straus. Dans une précédente note sur ce sujet à la Société de biologie, j'ai apporté le résultat de quatorze examens. Je me suis convaincu que les examens ultérieurs n'étaient pas indispensables, car ils n'ont rien montré de nouveau. Voici à titre de renseignements l'âge et le genre de mort des dix premiers cas relevés au hasard des autopsies et provenant de l'hospice d'Ivry : 1° homme 67 ans, apoplexie, hémiplégie gauche; 2° homme 72 ans, apoplexie; 3° homme 79 ans, apoplexie; 4° homme 83 ans, broncho-pulmonie; 5° femme 81 ans, hémiplégie ancienne, broncho-pulmonaire; 6° femme 81 ans, bronchite aiguë; 7° homme 73 ans, néphrite chronique; 8° homme 79 ans, pneumonie; 9° homme 73 ans, tuberculose pulmonaire et péritonéale; 10° femme 84 ans, néphrite interstitielle et broncho-pneumonie.

L'organe à l'œil nu présente deux aspects bien différents suivant le cas. Le plus rarement, la glande est petite, assez molle et entourée d'une capsule épaisse, blanchâtre, tout entière ridée et plissée, mais ces plis peuvent s'effacer par la distension. Le poids est considérablement réduit, nous en avons trouvé un de 40 grammes au lieu de 195 qui est le poids

moyen donné par les auteurs, et il n'est pas rare d'en rencontrer d'aussi petites. La coupe de l'organe montre peu de tissu conjonctif, la pulpe est assez sèche. Cette forme se rencontre chez les gens ayant atteint un âge avancé sans grandes lésions d'organes, résumant la description des sujets morts d'épuisement, de vieillesse, sans grosses tares organiques.

Dans un second type. il n'en est plus de même, la rate plus volumineuse se présente enveloppée d'une capsule rigide, plus ou moins épaisse, souvent parsemée de plaques cartilaginiformes, ou tout entière blindée d'une cuirasse de tissu fibreux homogène et réfringent. Il existe aussi des adhérences légères avec les organes voisins. La rate, même sectionnée, reste rigide et ne s'affaisse pas sur la table d'autopsie. La surface de section est lisse et d'un rouge foncé. Les corpuscules de Malpighi ne sont pas plus visibles dans ce cas que dans le premier.

A sôn degré le plus avancé, cette forme de rate sénile pouvait être nommée rate ascitique. En effet, l'épaississement de la capsule, qui peut atteindre 2 millimètres et demi, les adhérences avec les organes voisins sont autant de signes de péritonite chronique; ce sont des reliquats d'ascite. Le volume plus grand et la couleur plus foncée du viscère s'expliquent par la congestion de la pulpe; et si l'on consulte les protocoles d'autopsie, on constate que ce type de rate appartient surtout à l'homme, à l'athéromateux, au néphritique; à ces sujets qui ont fourni le type de l'artério-scléreux, les lésions de la capsule s'expliquent alors par les poussées ascitiques du côté du péritoine et la gêne de la circulation veineuse; cette dernière raison fait aussi comprendre la dilatation de la pulpe rouge.

Au fond les lésions séniles sont identiques dans les deux types de rate de vieillards, que l'on peut observer à l'amphithéâtre, malgré les différences qu'il est facile d'établir en prenant deux cas extrêmes de chaque sorte : ces lésions fondamentales sont seulement escortées de lésions accessoires dans le second cas; ce sont ces lésions constitutives que nous allons d'abord étudier.

1° *Corpuscules de Malpighi*. — Ce sont eux qui présentent

les lésions les plus considérables et les plus frappantes. On sait que les corpuscules gris de la rate ne se distinguent pas toujours nettement à l'œil nu dans la rate humaine. Il en est d'ailleurs de même dans celle du chien ou du lapin adulte, tandis que chez le jeune chat ces corpuscules sont particulièrement développés. Néanmoins, ils occupent sur les préparations une étendue suffisante pour que leur diminution qualitative et quantitative saute aux yeux, quand on compare une rate d'enfant à une rate de vieillard (je fais ici une excep-

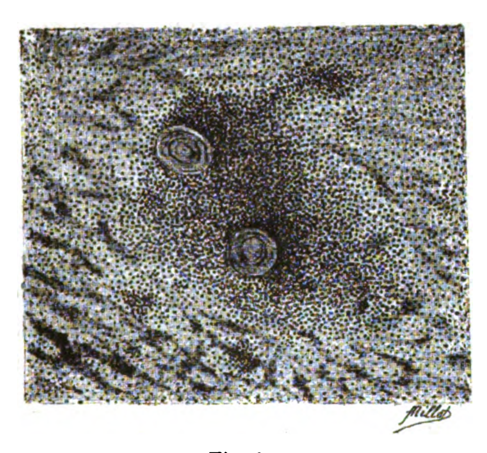


Fig. 1.
Rate en atrophie simple. Deux corpuscules de Malpighi atrophiés et fusionnés. Leur contour est irrégulier et leurs artérioles sont épaissies.

tion motivée par ce fait que, chez un enfant mort de diphtérie à l'hôpital Trousseau, j'ai trouvé les corpuscules de Malpighi très diminués de volume. Nous verrons à expliquer plus loin cette anomalie apparente). Chez le vieillard et dans la moitié des cas environ, l'atrophie des corps de Malpighi est considérable, ils sont réduits à peu près à rien (fig. 1 et 2).

L'artériole qui en occupe le centre est épaissie, par la formation de couches fibreuses qui remplacent la gaine dans laquelle elle flotte et qui est formée de tissu rétracté. Les fibres élastiques ont disparu. Les amas lymphoïdes constitués par les noyaux d'origine sont petits, irréguliers, anguleux, parfois même ils ont complètement disparu. On sait que le corpus-

cule normal est sphérique, il devient allongé. En effet, ce sont les parties les plus voisines de l'artère qui se dégagent le plus tardivement de leurs éléments lymphoïdes, il en résulte que ce qui reste du corps de Malpighi engaine l'artériole comme un manchon étroit, suivant l'axe du vaisseau, aussi les rencontre-t-on toutes sous différentes incidences, en travers, en long, ou obliquement, montrant cette disposition allongée qui est anormale. Nous avons dit que les débris de

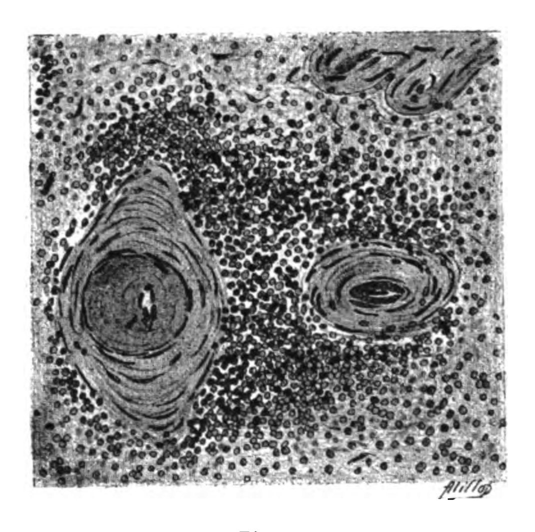


Fig. 2.
Les mêmes à un grossissement plus fort pour montrer le détail de l'épaississement des artérioles.

corpuscules étaient irréguliers de contour. C'est qu'en effet l'essaimage des noyaux d'origine ne se fait pas avec une régularité absolue, et, si l'on observe les artérioles les plus dégarnies, on voit que l'anneau de cellules blanches qui les entoure est très restreint, parfois même incomplet. Il est même des points où le corpuscule n'est plus représenté que par un petit amas de cellules à gros noyaux tangent à une artériole épaissie. De plus les follicules ainsi réduits ne sont pas semblables à ceux de l'enfant ou du jeune animal. Chez le chat, par exemple, ils présentent comme l'on sait deux zones bien distinctes; l'une, interne, contient des cellules très volumi-

neuses à gros noyaux assez pâles; l'autre, externe, celle qui est en contact avec la pulpe, est constituée par des éléments en multiplication, petits et tassés, dont les noyaux fixent vivement les réactifs. Cette zone de multiplication n'existe plus chez le vieillard, tous les éléments du follicule sont réduits uniformément de volume.

Dans les pièces qui présentent une atrophie profonde, on peut voir autour des corpuscules atrophiés une atmosphère spéciale, un contour particulier; cette zone, plus ou moins étendue, contient peu d'éléments, mais elle se colore assez vivement par les réactifs, sans être nettement fibrillaire. Elle n'a pas les caractères de la pulpe voisine. Peut-être représente-t-elle le réseau des corpuscules de Malpighi, resté membraniforme comme chez le fœtus, et mis en évidence par le départ des éléments qui le garnissaient. Cette zone est d'ailleurs peu étendue et il est probable qu'elle se confond très rapidement avec la pulpe rouge.

Si l'on examine à un faible grossissement la distribution des corpuscules dans la rate, on constate qu'ils paraissent plus abondants qu'à l'état normal, surtout si l'on compare deux coupes de même étendue prises, l'une sur une rate saine et l'autre sur une rate sénile. Dans ce dernier cas, ils paraissent très rapprochés les uns des autres; on les trouve même sur les coupes parallèles à la surface de la rate groupés en bouquets qui présentent tous les degrés possibles d'atrophie. Il est facile de se rendre compte que ces bouquets correspondent à la coupe des branches terminales des artères spléniques; les corpuscules qui garnissent les branches ne se sont donc pas atrophiés sous l'influence des lésions vasculaires, puisqu'ils diffèrent considérablement d'aspect sur une même branche artérielle. Leur rapprochement s'explique par l'atrophie irrégulière de la pulpe rouge, car on sait que les corpuscules de la rate normale sont espacés d'une façon à peu près régulière et non groupés en îlots.

2° La *pulpe rouge* varie d'aspect suivant que la rate appartient au type simplement sénile, ou suivant que les lésions conjonctives de la capsule et de la trame qui en émane sont accentuées. C'est même cette variation qui explique la diffé-

rence des deux types d'organe à la section. Dans le premier cas, la pulpe présente des dilatations inégales et, par places, considérables; mais ces dilatations sont vides, ou à peu près; les mailles agrandies de la pulpe sont revenues les unes sur les autres; elles figurent ainsi des trabécules comprises entre les grosses travées conjonctives, très rapprochées les unes des autres par suite de l'atrophie de la pulpe, et l'aspect des coupes présentant de grandes cavités et parsemées de faisceaux conjonctifs recoupés en tous sens, rappelle beaucoup celui des coupes du poumon atélectasié. C'est assez dire que la disparition des cellules et des fibres du réseau veineux a dû être considérable pour créer des cavités que l'on puisse comparer aux alvéoles pulmonaires, même comprimés. Ce n'est là, il faut l'ajouter, qu'un degré extrême de lésion.

Dans les rates congestives du second type, l'étude est rendue plus facile par le sang qui distend les lacunes veineuses et injecte naturellement la rate. Ce sang contient encore une forte proportion de globules blancs; et cette proportion se retrouve dans les veines véritables, émanées de la pulpe et qui s'en retournent au tube splénique en suivant les travées fibreuses. Ces veines sont elles-mêmes fortement dilatées et ressemblent à des sinus. Le réseau proprement dit, comprimé par le sang, paraît transformé en une trame rigide dans laquelle les noyaux cellulaires sont peu abondants. Ils ne déterminent que peu ou pas de saillie à la surface de la trabécule. Les fibrilles anastomotiques sont elles-mêmes en grande partie disparues. car les dilatations lacunaires sont telles que la substance rouge de la rate apparaît presque tout entière colorée en rouge brique quand on a employé l'éosine qui se fixe sur les globules rouges. Ces dilatations ont la largeur de capillaires normaux, moyennement dilatés. Elles sont en contact les unes des autres, séparées seulement par les mailles du réseau. On les trouve régulières au contact des corpuscules, au voisinage des travées et des veines émissaires, elles s'agrandissent et l'on observe de larges coulées inégales de globules rouges. Les foyers véritablement apoplectiques doivent être d'une grande rareté, car nous n'en avons pas rencontré de visibles à l'œil nu.

Il est frappant de constater la rareté extrême de la pigmentation dans ces rates séniles. Nous ne l'avons rencontrée qu'un très petit nombre de fois, toujours très discrète, et portant, non pas sur le réseau rouge, mais sur les cellules de travées. Encore n'avions-nous pas de renseignements sur les antécédents paludéens des malades. Il est donc permis de penser que la destruction des globules rouges par la pulpe se

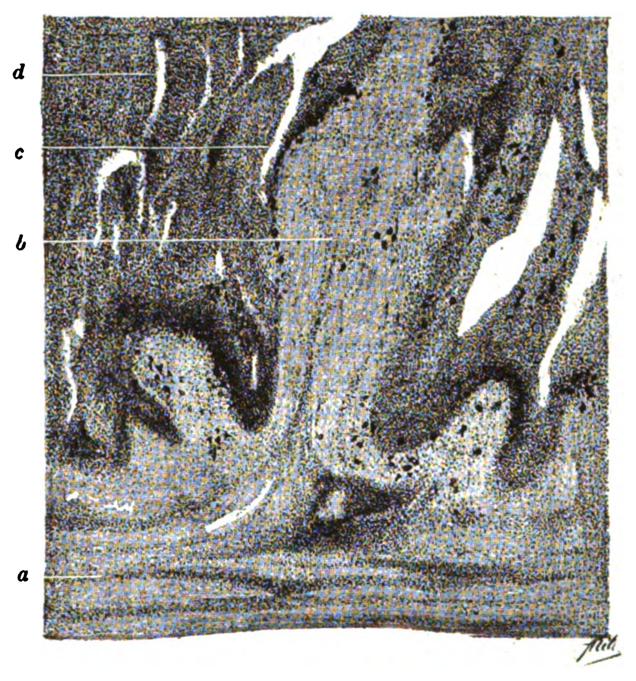


Fig. 3. — Rate de vieillard cardiaque.

a. Capsule fibreuse épaissie ;
b. Jetées fibreuses de la rate épaissies et irrégulières ;
c. Pigmentation ardoisée du tissu fibreux ;
d. Cavités élargies de la pulpe veineuse.

ralentit avec l'atrophie de son réseau et que la pigmentation subit le même ralentissement.

Charpentes et travées. — Les travées fibreuses sont souvent très épaisses; elles ne se calcifient pas dans l'intérieur de la rate. Leurs veines sont dilatées, leurs artérioles épaissies, leur contour au lieu d'être régulier est inégal et déchiqueté; enfin leurs cellules conjonctives, surtout celles qui

sont le plus rapprochées de la pulpe, peuvent contenir en plus ou moins grande abondance un pigment bistré (fig. 3).

Nous ne nous étendrons pas sur les lésions de la capsule, sur l'épaississement excessif de ses lames conjonctives qui revêtent le type cornéen d'où la transparence et l'aspect cartilaginiforme du tissu, sur l'atrophie granulo-graisseuse des cellules et la calcification des fibres, qui produisent l'aspect opaque et porcelainé des plaques. Ce sont les lésions de la séreuse d'enveloppe beaucoup plus que celles de la rate elle-même.

En résumé, la rate contient des éléments dont le rôle hématopoiétique est admis par tout le monde, et qui forment par leur agglomération les corpuscules de Malpighi. Ils se multiplient et se répandent dans la circulation au fur et à mesure des besoins de l'économie ; les maladies anémiantes doivent donc amener leur hypertrophie apparente, par suite de leur multiplication au moyen du réseau veineux, puis leur atrophie réelle, par usure progressive, puisque les autres éléments de la rate ne peuvent suppléer ceux-ci. C'est ainsi qu'on peut s'expliquer leur disparition chez l'enfant dans un cas de diphtérie. La pulpe rouge s'atrophiant aussi, la rate devient une éponge plus ou moins inerte, dans laquelle les modifications que doit subir le sang sont plus ou moins ralenties. On peut même dire que, sans ce gonflement de l'organe par le sang, l'atrophie réelle de la rate, qui est vraiment considérable, comme on en pourra juger par nos dessins, aurait frappé depuis bien longtemps les observateurs.

Il ressort de cette étude que les lésions séniles de la rate n'ont aucun besoin, pour être expliquées, de l'hypothèse d'un désordre vasculaire. Elles ne sont que l'aboutissant normal de l'évolution de la glande, suivie dès le début. Elle contient chez l'embryon un certain nombre de cellules différenciées, qui s'usent petit à petit. Quand ces éléments sont disparus, la rate ne peut plus remplir sa fonction normale ; elle est morte au point de vue physiologique ; elle est sénile dans le véritable sens du mot, tout comme le testicule ou l'ovaire placés dans le même cas.

Cet état doit certainement jouer un rôle dans l'anémie

des vieillards, tout comme la dégénérescence amyloïde splénique dans l'anémie qui l'accompagne. Les maladies anémiantes peuvent aussi vider la rate de ses éléments actifs et provoquer une sénilité prématurée.

Il est à remarquer que les organes de l'hématopoièse ne durent que peu de temps. Ce sônt presque des organes transitoires. Nous venons de voir que l'atrophie de la rate était beaucoup plus considérable qu'elle ne le paraît; la fonction hématopoiétique du foie cesse dès la première enfance; celle de la moelle des os est assez passagère. Les éléments formateurs de globules rouges qu'y ont décrits Bizzozero, Neumann, Malassez, n'existent à peu près que dans la moelle rouge, celle de l'enfant; la moelle jaune, ou adipeuse de l'adulte et surtout la moelle grise des vieillards ne jouent plus de rôle actif dans la formation des éléments du sang. On voit donc que l'hématopoièse, bien qu'assurée par des sources multiples, se ralentit en général bien avant le terme extrême de la vie; et ce fait peut avoir de l'importance pour l'explication de certains points de la pathologie du vieillard.

II

Le *corps thyroïde* a pris, dans ces dernières années, une importance très grande à la suite des recherches expérimentales et cliniques qui ont montré l'importance de sa suppression, et par conséquent de sa fonction véritable. Les recherches de Horsley, celles de Orth, de Reverdin, de Bourneville, etc., ont révélé que cet organe laissé de côté par les anatomistes, las de l'interroger sans en recevoir de réponse, jouait dans l'économie un rôle très important. Mais, de tous ces travaux, de toutes ces recherches, rien n'est sorti de neuf relativement à la structure de la glande; et quoique cette structure ne réponde en rien aux symptômes cutanés et cérébraux observés lors de la destruction du corps thyroïde, nous sommes forcés de l'adopter telle que nous la donnent les livres classiques.

Un pareil phénomène s'est d'ailleurs produit lors de la découverte de la maladie d'Addison. Après les travaux de

l'élève de Bright, on chercha, on cherche encore dans la structure de la glande l'explication de la pigmentation cutanée qui survient lorsqu'elle est détruite. Les résultats de ces recherches sont encore négatifs.

La glande thyroïde se développe par une ébauche impaire et deux ébauches paires émanées du pharynx. Ce point établi, surtout par les recherches de Stieda et celles de Born sur l'embryon des porcs, est intéressant à noter, car on a cru longtemps, soit à l'existence d'un seul diverticule pharyngien médian, soit à l'existence de deux diverticules latéraux. Chez l'homme, la portion impaire peut se prolonger jusqu'à la racine de la langue, ce qui explique les opinions des anciens auteurs relatives à un canal thyroïdien. Ce développement compliqué explique suffisamment l'existence des glandes thyroïdes accessoires, dont il faut tenir un si grand compte en expérimentation.

Le développement ultérieur de la glande s'opère en deux étapes. D'abord les bourgeons épithéliaux émanés du pharynx poussent des prolongements qui se subdivisent eux-mêmes, mais qui, contrairement aux glandes salivaires, s'unissent et se soudent les uns aux autres par leurs ramifications, au lieu de former des acinis distincts. Dans un second stade, les portions de ce réseau les plus éloignées du centre se renflent et se transforment en vésicules, par suite de la sécrétion d'une substance colloïde particulière, qui contient d'ailleurs des albuminoïdes.

C'est ce stade que nous avons à considérer chez l'adulte. Laissant de côté la richesse en vaisseaux sanguins et en nerfs de l'organe, nous considérerons seulement les vésicules enveloppées dans leur trame conjonctive. Elles sont tapissées par des cellules cubiques, aplaties par la sécrétion même qu'elles fournissent. La masse colloïde qu'elles fournissent est d'une coloration jaune ambrée; mais si l'on étudie chaque cellule en particulier, on la voit sécréter des boules colloïdes qui s'accroissent petit à petit, finissent par dépasser de beaucoup le volume de la cellule mère, et sont absolument transparentes. Il s'ensuit d'abord que la masse colloïde présente sur les coupes un contour festonné, polycyclique, dû à la

multiplicité des boules colloïdes qui contribuent à l'accroître, ensuite que la substance colloïde ne prend que tardivement cette consistance et cette coloration qui frappent même à l'œil nu dans l'étude du corps thyroïde.

Une troisième considération ne sera pas sans importance pour nous. Plus les festons polycycliques de la masse colloïde intra-alvéolaire seront accusés, et plus l'activité des cellules glandulaires sera grande. On peut voir sur des corps thyroïdes normaux d'énormes vésicules transparentes, dont quelques-unes contiennent encore les cellules mères englobées dans la masse colloïde déjà durcie. En revanche, la régularité des contours de la substance intra-alvéolaire sera pour nous le signe d'un ralentissement dans l'activité des cellules, et c'est ce qui se passe en effet. Mais ces lésions sont banales, transitoires peut-être, et nous en avons de plus décisives à énumérer.

Il est à remarquer que la substance glandulaire du corps thyroïde, qui présente un aspect constamment identique dans presque toute la série des vertébrés, conserve son aspect pendant très longtemps chez le vieillard, au point que c'est une des glandes qui présentent le moins d'altérations aux extrêmes limites de la vie. Ce fait est en opposition avec ce que l'on remarque dans la glande close voisine, le thymus, dont l'existence est assez temporaire, bien que les recherches de Tourneux et de A. Dahms sur l'anatomie normale, celles de Letulle sur la pathologie, aient montré que l'atrophie du thymus était plus tardive qu'on ne le pensait d'après les dissections.

Sur huit corps thyroïdes recueillis sur des vieillards et choisis sans lésions, telles que calcification partielle, adénome manifeste, etc., nous avons rencontré des lésions beaucoup moins étendues que dans les glandes salivaires du voisinage, mais cependant de même famille et de même aspect général. A l'œil nu la glande est petite, la coloration foncée, lie de vin. Sur la coupe l'aspect est grenu, comme celui d'une glande, et l'on ne distingue plus, même en regardant à contre-jour, le reflet jaunâtre des alvéoles thyroïdiens distendus par la substance colloïde. Sur les coupes la sécrétion de la substance muqueuse paraît ralentie à un degré plus ou moins marqué, parfois suspendue. On observe alors, en regardant

les préparations à un faible grossissement, une gangue interstitielle très épaisse, constituée par des tissus fibreux, et des granulations glandulaires incluses qui sont disposés par petits groupes, par îlots que circonscrivent des travées connectives plus épaisses.

Dans chacun de ces îlots, on peut considérer un centre dont les alvéoles contiennent encore de la substance colloïde en plus ou moins grande quantité, et une périphérie constituée par des alvéoles revenus sur eux-mêmes, aplatis et réduits à l'état de bourgeons épithéliaux sans sécrétion. La proportion entre ces deux états est variable suivant les points examinés et suivant les différentes préparations, mais l'aspect général est toujours le même.

Cet état n'est pas difficile à interpréter. D'après le développement, les bourgeons thyroïdiens peuvent être comparés jusqu'à un certain point à ceux d'une glande en grappe, en sorte que si l'on considère un lobule isolé et enclos dans sa gangue conjonctive, il présente un pédicule et des culs-de-sac glandulaires qui en émanent. Ce pédicule représente ce qui, dans une glande normale et non close, serait devenu le canal excréteur; les autres acinis représentent la portion sécrétante. Dans un corps thyroïde adulte et normal, toutes les vésicules dilatées viennent au contact et les coupes ne donnent que l'aspect d'alvéoles semblables à ceux du poumon qui a respiré; mais, que la sécrétion se tarisse, chaque unité glandulaire apparaîtra comme à l'époque même du développement de la glande, alors qu'il n'y avait pas de sécrétion, et cela parce qu'il n'y en a plus. Les bourgeons les plus rapprochés du pédicule seront les derniers à perdre leur substance colloïde; en revanche, on observera dans les plus éloignés des destructions cellulaires manifestes, montrant l'atrophie des éléments sécréteurs. En même temps le tissu fibreux prendra de plus en plus d'extension aux dépens des parties de la glande qui sont supprimées, et qu'on ne peut évaluer.

C'est ce que nous avons observé chez nos vieillards, mais la voie était tracée dans le travail d'un élève du professeur Cornil, M. Defaucamberge (Th. Paris, 1889), qui, en examinant le corps thyroïde d'une série de phtisiques, avait été

frappé de ce retour à l'état glandulaire du corps thyroïde. Cet aspect qu'il a décrit comme constant chez les tuberculeux au troisième degré est celui que j'ai retrouvé chez le vieillard et dont je viens de donner en même temps le résumé et l'interprétation. La glande atrophiée ressemble alors à celle du fœtus. En effet, ni l'une ni l'autre ne sécrète, mais il n'y a pas là de véritable retour à l'état embryonnaire. Cette expression ne peut être employée que dans un sens métaphorique, dans l'idée de celui qui est attaché à un vieillard retombant en enfance. La glande ne revient pas à l'état embryonnaire, puisque ses éléments sécrétoires sont épuisés, elle revêt seulement un aspect comparable à celui qu'elle avait lorsque la sécrétion n'existait pas encore.

En résumé le corps thyroïde est un organe dont la disparition s'effectue d'une manière très lente, et c'est peut-être un de ceux qui restent le plus longtemps actifs chez le vieillard. Cette disparition se fait par cessation de la sécrétion, accolement des parois des alvéoles qui rappellent alors grossièrement les bourgeons actifs de la glande embryonnaire, puis disparition progressive de ces bourgeons auxquels se substitue un tissu conjonctif très dense.

Si l'on veut placer la cause de l'atrophie dans l'usure fonctionnelle des cellules des capillaires, nous demanderons pourquoi les cellules sécrétantes de la glande, qui fonctionnait davantage, ne s'useraient pas plus vite.

Mais, laissant de côté ces subtilités sans but, nous donnerons jusqu'à présent le corps thyroïde comme un type d'atrophie sénile dans un organe d'une constitution histologique assez simple.

III

Capsules surrénales. — Le rein succenturié peut se comparer au corps thyroïde ; sa pathologie nous est mieux connue que sa physiologie. Les lésions en sont particulières et ne ressemblent ni à celles du corps thyroïde ni à celles de la rate.

On sait que la capsule surrénale présente à distinguer une substance corticale et une substance médullaire. C'est dans la substance corticale que se montrent les lésions les

plus caractéristiques et elles se rangent sous deux titres tout à fait différents: lésions dégénératives et lésions proliférátives. Voyons pour les répartir quelle est la structure normale de la capsule.

Sous la coque fibreuse qui l'entoure se trouvent une ou plusieurs rangées de petites vésicules sphériques, les vésicules de Grandry. Elles s'allongent pour former des tubes allongés rayonnant vers le centre de la glande et bourrés de cellules polyédriques à gros noyaux. Les éléments contenus dans ces tubes sont, chez le vieillard, légèrement infiltrés de graisse à la périphérie du boyau, très fortement, au contraire, à leur partie moyenne. Enfin, la partie la plus centrale des tubes contient des masses de cellules remplies de pigment d'un jaune brun. Il suit de cette disposition que l'évolution de ces tubes se fait de la périphérie au centre.

La couche médullaire contient aussi des vésicules closes, des vaisseaux et des nerfs abondants.

Lésions dégénératives. — La première, c'est la diminution du nombre des vésicules de Grandry, qui renferment des éléments jeunes et sont le point de départ des tubes corticaux. Il en résulte une diminution d'épaisseur, un aplatissement de la capsule, en général, assez marqué.

Vient ensuite l'exagération de la surcharge graisseuse qui est normale dans la partie moyenne du corps thyroïde. Il en résulte que cette partie est indiquée chez le vieillard par une ligne jaunâtre ; la couche corticale n'ayant plus l'aspect blanchâtre et homogène qu'elle présente chez l'enfant et l'adulte.

Enfin, la lésion la plus curieuse, c'est la formation d'une cavité au centre même de l'organe. Cette cavité si fréquente dans les autopsies séniles coïncide avec l'amincissement de la substance corticale, et elle est regardée tantôt comme une lésion, tantôt comme un phénomène normal. Bordeu, dans ses recherches sur les glandes, la décrit comme constante. Ces glandes, dit-il, ont une petite cavité remplie d'une substance spongieuse imbibée elle-même d'un peu de suc plus ou moins noir et acre. Dans d'autres, ce n'est qu'une lésion cadavérique. C'est ainsi que l'interprètent Mattei, en 1864, M. le professeur Sappey, etc. Émile Goubert, dans son *Manuel*

d'autopsies (1867), se range à cet avis. « Les mêmes altérations cadavériques, dit-il, peuvent transformer le centre des capsules en une bouillie semi-fluide; amener la séparation des deux substances et créer même une cavité pleine de liquides viciés. »

Cet état n'est pourtant pas cadavérique, c'est le résultat d'une lésion sénile. Voici ce qui se passe. La capsule se crève, se fend, suivant une ligne qui passe au niveau de la zone profonde des tubes de la substance corticale; celle qui est remplie par des cellules pigmentées. Il se produit là une série de phénomènes assez particuliers. Les tubes arrivés au contact de la substance médullaire s'y pelotonnent, leurs cellules deviennent très petites et se chargent de pigment qui apparaît dans le corps cellulaire sous forme de grosses granulations jaunes parfaitement sphériques. En même temps, les facultés de repullulation des cellules paraissent atteintes, si l'on en juge par l'état d'atrophie du noyau. Le protoplasma chargé de pigment se désagrège, et les cellules mortes de cette surcharge se transforment en une émulsion sans consistance, d'où résulte cette bouillie noirâtre qui a frappé tous les auteurs et qui baigne la substance médullaire réduite à un moignon isolé, n'ayant plus de connexion qu'avec les vaisseaux de la glande. Cette destruction de la partie profonde des tubes respecte, en effet, les gros tractus fibro-vasculaires.

L'altération sortant des capsules surrénales est donc bien le résultat d'une usure fonctionnelle de la glande, c'est une lésion sénile.

Lésions prolifératives. — Elles sont de deux ordres, évolution nodulaire graisseuse et adénome. Si nous les rangeons dans les lésions séniles, c'est que l'évolution nodulaire graisseuse est à peu près constante dans la vieillesse, il n'est guère de capsule qui n'en présente des traces; et que l'adénome est étroitement relié à ce dernier processus.

Il ne s'agit pas ici de troubles cellulaires, mais de troubles dans l'arrangement des cellules. Voici en quoi consiste l'évolution nodulaire dont il a été montré ces temps derniers une série de pièces à la Société anatomique. La dégénérescence graisseuse, au lieu de se faire en nappe occupant la région moyenne des tubes surrénaux, prend une forme nodulaire,

ces nodules sont circonscrits par des tractus de sclérose partant de la capsule; il en résulte une grande ressemblance entre eux et ceux de l'évolution nodulaire du foie. C'est au milieu d'eux que se développe l'adénome ou à leur contact. On voit alors dans certains tubes se développer des cellules cubiques ou polyédriques avec un beau noyau, un corps protoplasique clair, exempt de pigment. Ces cellules distendent leurs tubes qui apparaissent contournés et flexueux. Elles atteignent 22 et 26 μ d'après M. Maurice Letulle. Quand l'adénome a atteint un certain volume, ces cellules se chargent de graisse et dégénèrent. L'évolution nodulaire graisseuse est un processus d'atrophie et de sclérose par îlots, l'adénome est un produit irritatif. Il est fort probable que, dans la capsule surrénale, les irritations cellulaires sont dues aux débris des cellules voisines et à l'altération même de la glande.

Les adénomes du rein et du foie s'accompagnent de cirrhoses qui relèvent de causes externes: dans la surrénale qui est une glande close, l'adénome apparaît plus nettement lié à la sénilité.

En résumé, les lésions dégénératives de la glande surrénale relèvent toutes de son usure fonctionnelle et sont typiques à ce point de vue. Les lésions prolifératives et scléreuses montrent que la sénilité peut produire les mêmes altérations que les agents externes agissant sur des glandes non closes.

CONCLUSION

Nous ne reprendrons pas ici les conclusions particulières à l'examen de chaque glande et qui ont été résumées après cet examen. Nous ferons seulement remarquer que dans les trois types de glande close que nous venons de passer en revue, les lésions séniles révèlent un caractère différent, et qu'elles dépendent des différenciations cellulaires particulières à chaque organe. Pourtant la cause de l'atrophie est partout la même, c'est l'affaiblissement de la puissance de reproduction du noyau. Il s'ensuit qu'un schéma général, quelle que soit sa part de vérité, ne peut rendre compte de toutes les lésions de la sénilité, ni remplacer l'étude détaillée de l'évolution de chaque organe.

V

DES ÉCHANGES GAZEUX

ET DE

LA CALORIMÉTRIE CHEZ LES CHIENS

RENDUS GLYCOSURIQUES A L'AIDE DE LA PHLORIDZINE

Par M. **OUCHINSKY**.

(TRAVAIL DU LABORATOIRE DE M. LE PROFESSEUR PACHOUTINE DE SAINT-PÉTERSBOURG)

L'intérêt qui se manifeste toujours dans la littérature française pour l'étude du diabète expérimental m'engage à faire un résumé de mes recherches, publiées en langue russe en 1891. Grâce à l'appareil respiratoire de M. Pachoutine et au calorimètre à eau qui est employé dans son laboratoire depuis beaucoup d'années, j'ai pu faire ces observations pendant plusieurs jours et nuits consécutifs, enlevant l'animal de l'appareil pendant une demi-heure à une heure chaque jour, — temps nécessaire pour peser et nourrir l'animal et changer les condenseurs de l'acide carbonique et de l'eau éliminés par l'animal[1]. Sans entrer dans les détails, je donne ici le résumé des résultats obtenus.

Chez les animaux (chiens) ayant ingéré 1 à 2 gr. de phloridzine, la quantité d'acide carbonique éliminé et d'oxygène absorbé ne varie pas sensiblement comparativement à l'état normal. La quantité de l'urée et de l'azote de l'urine semble diminuée un peu. La quantité de chaleur élaborée par l'ani-

1. Cet appareil, qui n'est guère connu à l'étranger, mérite beaucoup l'attention, car il est simple et permet l'étude des échanges gazeux pendant plusieurs jours consécutifs. Il existe beaucoup de travaux faits avec cet appareil et publiés en langue russe. Il permet d'obtenir des chiffres précis et sur des expériences qui duraient pendant un mois sans interruption sur le même animal.

mal tombe assez considérablement. Les animaux deviennent apathiques, somnolents, et quand on les laisse jeûner, ils perdent de leur poids et meurent plus vite que les animaux qui ne reçoivent pas de phloridzine. La quantité de sucre dans l'urine dépend peu de la qualité et de la composition de la nourriture prise par l'animal: elle dépend de la dose de la phloridzine donnée. Ce fait a amené v. Mehring à penser que pendant cette glycosurie les reins acquièrent la propriété d'éliminer plus facilement qu'à l'ordinaire le sucre qui circule dans le sang, quoique la quantité de sucre dans le sang n'augmente pas pendant cette glycosurie. Porter pense que chez certains diabétiques ce sont les reins qui sont atteints, qu'ils laissent plus facilement passer le sucre dans l'urine et qu'ils l'élaborent peut-être aux dépens des « sugar producing elements » qui circulent dans le sang. Ces idées m'ont amené à faire le dosage du sucre dans le sang des chiens qui ont reçu de la phloridzine en quantités égales par kilo de leur poids. Chez les uns on pratiquait préalablement la ligature des vaisseaux des reins, et chez les autres la ligature des uretères. Dans 8 expériences faites dans ces conditions, les chiens ayant eu les vaisseaux du rein liés ont donné de 0,087 à 0,12 p. 100; ceux avec la ligature des uretères, de 0,18 à 0,21 p. 100 de sucre dans le sang. Cette différence semble petite, mais on ne doit pas oublier que la formation et la décomposition du sucre s'effectuent sans cesse avec la circulation du sang. Ce fait semble donc venir à l'appui des idées de Mehring et celles de Porter sur le rôle des reins.

La dernière partie de mon travail est consacrée aux faits relatifs à la calorimétrie. Je pensais d'abord trouver des rapports simples entre la quantité de chaleur élaborée par le chien normal d'un côté et les quantités d'acide carbonique, d'urée, etc., et, d'autre part, chez un chien à jeun. En variant les conditions, en donnant au chien à jeun, dans un cas, de la phloridzine (pour que les albumines du corps se décomposent avec formation du sucre), dans un autre, du phosphore (pour que les albumines du corps se décomposent avec formation de graisse), j'ai pensé pouvoir tirer de la comparaison de ces chiffres quelques conclusions théoriques. Mais les expériences

ont montré que les choses sont beaucoup plus complexes qu'on ne pense.

Nos connaissances sur le caractère des décompositions, des combustions dans l'organisme, sont bien limitées; nos connaissances sur le rapport qui existe entre ces combustions[1] et la chaleur animale sont encore plus pauvres. Il y a des faits qui sont difficiles à comprendre. M. Costiourine[2], par exemple, a vu que le rapport entre la quantité d'acide carbonique éliminée et la chaleur élaborée par un animal changent considérablement chez le même animal après la section de la partie lombaire de la moelle épinière. D'un autre côté, l'urée, qui nous sert comme indicateur principal de la quantité d'albumine décomposée, se forme dans des conditions bien différentes. D'après Munk, par exemple, 52-55 p. 100 de chlorure d'ammoniaque avalé s'élimine sous forme d'urée. D'après Bunge, l'urée est un produit synthétique, parce que la leucine, le glycocolle, dont la molécule contient un Az., introduits dans l'estomac, s'éliminent sous forme d'urée dont la molécule contient deux Az. Des faits pareils me portent à penser qu'il n'y a pas de rapport direct entre les produits des combustions et la calorification; que les décompositions se produisent d'une façon tout à fait particulière dans l'organisme; qu'à côté des décompositions, des oxydations, il y a des synthèses, des réductions (les mêmes idées ont été déjà émises par Hoppe-Seyler (*Pflüger's Arch.*, 1875). On croit ordinairement que les corps gras et les hydrates de carbone disparaissent les premiers chez un animal à jeun et qu'après leur disparition seulement commence la décomposition des albumines. Mais le professeur Albitzki, par exemple, a vu des lapins morts de faim chez qui il y avait pourtant beaucoup de graisse, même dans le tissu sous-cutané. Ce fait montre que, même dans les cas où l'animal périt de faim, ce ne sont pas toujours les albumines seules qui se décomposent, comme le pense par exemple Rubner (*Zeitschrift f. Biologie*, 1883 et 1885).

1. Définies d'après leurs produits, — acide carbonique, urée, etc.

2. Costiourine. De l'influence des lésions de la partie inférieure de la moelle épinière sur la métamorphose dans le corps des animaux. Thèse de doctorat. Saint-Pétersb., 1884 (en russe). Travail fait dans le laboratoire du professeur Pachoutine.

VI

UN STREPTOCOQUE

A CULTURE APPARENTE SUR POMME DE TERRE[1]

Par **Félix MAROT**

TRAVAIL DU LABORATOIRE DE M. LE PROFESSEUR GRANCHER

Peu de micro-organismes occupent, dans la pathologie humaine, une place aussi importante que les coccus en chaînettes ou streptocoques. Le nombre des affections primitives, ou, plus souvent encore, secondaires, que l'on a cru pouvoir leur attribuer, est considérable.

A voir la variété des lésions qu'ils peuvent déterminer, chez l'homme et les animaux, ou même simplement la fréquence de certaines infections produites par eux, broncho-pneumonies, pleurésies, angines, par exemple, et la rareté relative de certaines autres, comme l'érysipèle, on est amené à se demander si l'on est en présence, dans tous ces cas, du même organisme ou d'organismes d'espèces différentes.

Autrefois, alors que l'on était encore sous l'influence de l'école anatomo-pathologique, la réponse avait paru facile. Tous les organismes trouvés dans des lésions anatomiquement différentes étaient par cela même différenciés. C'est alors que l'on eut : le streptococcus erysipelatis de Fehleisen, le streptococcus pyogenes d'Ogston, Rosenbach et Passet, le streptococcus pyogenes malignus de Flügge, le streptococcus articulorum de Löffler, le streptococcus septicus de Nicolaïer et Guarnieri, le streptococcus perniciosus psittacorum d'Eberth et Wolf, et autres.

1. Thèse de Paris, 1893.

A la suite des travaux remarquables qui établirent que le streptocoque de l'érysipèle pouvait produire du pus, que le streptocoque pyogène pouvait donner lieu à de l'érysipèle, que le streptocoque puerpéral pouvait amener la production d'érysipèle, de pus, et même de fausses membranes, on en vint à penser que la lésion n'avait aucune spécificité, dépendant de la résistance de l'organisme attaqué et du degré de virulence du micro-organisme infectant, et que l'on avait là simplement des variétés d'une seule et même espèce.

Il parut alors suffisant de constater au microscope la présence de coccus en chaînettes : c'était « le streptocoque ».

N'y avait-il pas là cependant une exagération? Ne pouvait-on pas confondre ainsi des espèces réellement différentes, ou tout au moins des variétés notablement différenciées — car il est bien difficile de déterminer où commence l'espèce pour des organismes monocellulaires, infiniment modifiables suivant les milieux dans lesquels ils vivent? N'était-il pas possible enfin, ne fût-ce que pour mettre un peu d'ordre dans les connaissances sur ces organismes, de trouver, en dehors de la virulence — si contingente, si variable, surtout chez les streptocoques, — un caractère plus simple pouvant servir de base à une classification plus naturelle?

C'est ce que, un des premiers, M. von Lingelsheim avait cherché à établir (*Zeitschrift fur Hygiene*, 1891). Pour lui on devait diviser les streptocoques en deux grandes classes :

STREPTOCOCCUS

NON PATHOGÈNE *Streptococcus brevis.*	PATHOGÈNE *Streptococcus longus.*	
	Pathogènes pour la souris et le lapin.	Pathogène pour le lapin.
	a) Streptococcus murisepticus. b) Streptococcus pyogenes	Streptococcus erysipelatis.

La morphologie, la longueur des chaînettes, servait de base à la classification. De plus, le streptocoque court n'était pas pathogène, troublait le bouillon, amenait une très légère

liquéfaction de la gélatine, enfin donnait sur pomme de terre une culture visible à l'œil nu.

Dans un travail récent (*Centralb. f. Bakt.*, XII, 6) M. Behring a cherché à subdiviser, d'après les caractères des cultures en bouillon, la classe du streptococcus longus. Il établit deux groupes :

1° Ceux qui troublent le bouillon (streptocoque de l'érysipèle, des angines, des phlegmons);

2° Ceux qui ne le troublent pas, qui comprennent trois espèces :

a) Ceux qui forment un dépôt muqueux (streptocoques de certains phlegmons), des pneumonies, des affections puerpérales, des maladies des séreuses) ;

b) Ceux qui forment des grumeaux (scarlatine, streptococcus conglomeratus, Kurth, cas grave de pyémie);

c) Ceux qui forment de gros amas et tendent à adhérer aux parois du tube (pneumonie du cheval, seule).

Toutes ces variétés seraient virulentes pour la souris blanche. M. Behring ne se croit pas autorisé à les différencier en espèces, un animal vacciné pour l'un de ces streptocoques l'étant pour tous les autres.

M. H. Barbier, en étudiant les angines de diphtéritiques, a pu, d'après les caractères de culture et la morphologie, différencier quelques espèces : les streptocoques A et B (*Arch. de méd. expér.*, mai 1891), ce dernier paraissant jouer un rôle important dans les formes infectieuses (Grancher) de la diphtérie; un diplo-streptocoque (*Arch. de méd. expér.*, novembre 1892).

MM. d'Espine et de Marignac (*Arch. de méd. expér.*, juillet 1892) ont aussi reconnu certains caractères particuliers à des streptocoques qu'ils ont étudiés en même temps qu'un streptocoque d'une espèce particulière trouvé dans le sang d'un scarlatineux.

Au début de nos recherches sur les angines (décembre 1891-janvier 1892) nous avions été amené à nous poser les questions suivantes :

Le — ou les — streptocoque que l'on trouve si souvent

dans la bouche — à un simple examen microscopique de la salive — est-il le même que le streptocoque de l'érysipèle? et, sinon, peut-il jouer un rôle dans la pathologie humaine et, en particulier, dans certaines formes d'angine?

Dès le principe nous avons pensé qu'il fallait chercher ailleurs que dans les variations de virulence, pour résoudre la première de ces questions. On pouvait en effet être amené ainsi à différencier des variétés simplement atténuées ou exaltées de la même espèce, ou à confondre, comme donnant une réaction analogue (en somme peu caractéristique), des espèces réellement distinctes. Des milieux moins complexes, plus fixes dans leurs propriétés que le milieu animal, pouvaient peut-être fournir un sujet d'études plus avantageuses, à condition de ne s'arrêter qu'à des caractères assez grossiers et suffisamment constants.

Nous fûmes ainsi amenés à essayer différents milieux de culture. Dès le début [1], nous eûmes la surprise de voir un streptocoque retiré de notre bouche, donner, sur pomme de terre, des cultures très spéciales, en petits grains blancs séparés. Ayant vérifié la constance de ce caractère, aussi bien pour ce streptocoque que pour d'autres étudiés par la suite, nous fondant, d'autre part, sur ce que, pour le streptocoque de l'érysipèle, on n'avait jamais constaté de cultures apparentes sur la pomme de terre, nous avons été conduit à penser qu'il y avait peut-être là une base de différenciation.

La classification de M. von Lingelsheim, actuellement acceptée en Allemagne, ne nous a pas paru, en effet, suffisamment justifiée. Certes, d'une façon générale, les chaînettes de coccus sont plus longues, plus ondulées, pour le streptocoque de l'érysipèle et les variétés voisines, que pour les streptocoques de la salive par exemple. Mais ce n'est point là, semble-t-il, un caractère bien spécifique. Nous avons pu étudier un streptocoque, provenant d'un érysipèle de la face chez l'homme, qui ne donnait que des chaînettes de six à

1. Janvier-février 1892 (nous avons encore des cultures sur pommes de terre datant de cette époque). N'ayant pas encore fait alors des recherches bibliographiques, nous n'avons eu connaissance du travail de M. von Lingelsheim que par celui de MM. d'Espine et de Marignac (juillet 1892).

douze éléments, et, d'un autre côté, nous avons pu compter jusqu'à soixante-dix éléments chez un streptocoque à culture apparente sur pomme de terre.

D'autre part, la longueur des chaînettes, même la disposition en chaînette, dépend beaucoup du milieu de culture et du mode de préparation microscopique.

Aussi ce caractère morphologique est-il de faible secours pour le diagnostic bactériologique, au contraire du mode de culture sur pomme de terre, très commode, en outre, pour la séparation des colonies.

Il nous a paru, par suite, avantageux de remplacer les deux classes de M. von Lingelsheim par les deux suivantes :

Streptocoques ne donnant pas de culture apparente sur la pomme de terre [1];

Streptocoques à culture apparente sur la pomme de terre.

STREPTOCOQUES NE DONNANT PAS DE CULTURE APPARENTE SUR LA POMME DE TERRE

Le contrôle de la pomme de terre n'ayant point été fait pour toutes les variétés, il est assez difficile de dire, quelles appartiennent à cette catégorie, quelles à cette autre. Il semble cependant que l'on puisse avoir quelques données générales.

Le streptocoque de l'érysipèle ou de Fehleisen doit être mis en tête de cette classe (obs. XV). Tous les auteurs sont d'accord pour dire qu'il ne donne pas de culture apparente. Achalme (th. de Paris, 1892) dit : « Sur pomme de terre le streptocoque ne donne lieu à aucune colonie visible à l'œil

1. Nous n'avons pas voulu préjuger s'ils y cultivaient réellement, ou non, ce qui nous a paru assez difficile à établir. Avec le bacille typhique, quelque peu apparente que soit la culture, il est facile de voir si elle existe réellement : il suffit, ayant fait une simple strie au milieu de la tranche de pomme de terre, de faire une prise pour la préparation sur un des bords de la tranche. Pour les streptocoques, qui poussent très discrètement le long des stries, on est forcé de faire les prises au niveau des stries, et peut-être ne recueille-t-on ainsi que les organismes que l'on y avait portés par l'ensemencement.

nu. » Eisenberg (*Bakt. Diagn.*, p. 228) : aucune croissance (*Kein Wachsthum*).

Viennent ensuite les streptocoques qui ne sont sans doute que des variétés de celui de l'érysipèle :

Le streptocoque de l'infection puerpérale, pour lequel nous avons fait le contrôle dans quatre cas (obs. III, IV, IX, X);

Le streptocoque pyogène de Rosenbach;

Le streptococcus murisepticus;

Les différents streptocoques, A, B, diplostreptococcus de H. Barbier;

Le streptocoque scarlatineux de d'Espine et de Marignac;

Les streptocoques de certaines angines phlegmoneuses, de certaines angines à fausses membranes (obs. I, II, IV, VIII, XVI);

Probablement les streptocoques de certaines broncho-pneumonies, analogues à celui de l'érysipèle d'après Mosny (th. de Paris, 1891);

Probablement aussi le streptocoque trouvé par Beck dans une infection simulant le choléra (*Deuts. medic. VVoch.*, n° 40, p. 902, 1892).

Le pneumocoque de Talamon-Fraenkel (streptococcus Pasteuri) est, par certains caractères, si voisin des streptocoques, que nous avons aussi essayé de le cultiver sur pomme de terre : nous n'avons pas constaté de culture apparente (obs. XI, XII, XIV).

STREPTOCOQUES A CULTURE APPARENTE SUR LA POMME DE TERRE

M. Lingelsheim paraît avoir, le premier, signalé des streptocoques donnant, sur la pomme de terre, des cultures apparentes ; ce sont des streptocoques rangés dans la classe streptococcus brevis, et, parmi eux, des streptocoques de la salive d'individus sains, et des streptocoques d'angines simples.

Trois des streptocoques étudiés par MM. d'Espine et de Marignac ont donné des cultures apparentes, sous forme « d'une tache d'un gris blanc » ; un streptocoque de bron-

cho-pneumonie; — un streptocoque d'angine simple, retiré du dépôt diphtéroïde d'une amygdale; — un streptocoque de la salive d'un homme sain « retiré du sang d'une souris tuée par l'inoculation de la salive »[1].

Le streptocoque qui fait l'objet principal de cette étude et qui provenait d'angines simples pultacées ou de la bouche saine.

Dans un cas, un streptocoque provenant du pus d'un phlegmon (obs. VII).

Dans un autre d'un noyau de broncho-pneumonie.

Enfin, dans un cas (obs. VI), un streptocoque présentant quelques particularités qui nous ont fait hésiter à le confondre avec celui que nous décrirons plus loin :

Dans les préparations microscopiques, très colorées par les procédés ordinaires : chaînettes généralement assez courtes, six, huit, dix éléments, un peu irréguliers.

Dans le bouillon, jamais troublé : dépôt de flocons assez denses et très difficiles à dissocier.

Sur agar : petits grains, assez analogues à ceux du streptocoque de l'érysipèle, mais plus grisâtres, moins blancs, beaucoup plus irréguliers, se confondant en une nappe continue, à bords circinés.

Sur gélatine, en strie : même tendance à se confondre en nappe.

Dans la gélatine, en piqûre ; le plus souvent, petits grains arrondis; mais quelquefois les cultures ont un aspect tout particulier (déjà observé dans un autre cas : obs. I) : grosses boules neigeuses, tangentes, à la file le long de la piqûre. Des réensemencements donnent, tantôt des colonies semblables, tantôt des colonies en petits grains. Quelquefois, à la surface de la gélatine, au niveau de la piqûre, petit bouton transparent.

Sur pomme de terre, aspect tout à fait différent de celui que nous décrirons plus loin, et que nous n'avons pas rencontré dans d'autres cas: petits grains aplatis, d'un gris sale, qui, dès le début, se confondent en nappes festonnées.

1. Nous n'avons, pour notre part, jamais obtenu encore la mort d'une souris, par l'inoculation de streptocoques à culture apparente sur pomme de terre.

Le lait est à peu près régulièrement coagulé, après deux ou trois jours.

La souris ni le cobaye n'ont paru sensibles à l'inoculation.

UN STREPTOCOQUE DE LA BOUCHE[1]

Nous avons trouvé dans la bouche saine, et en très grande abondance dans certaines angines pultacées, un spreptocoque dont le mode de culture sur la pomme de terre a particulièrement attiré notre attention.

Déjà après vingt-quatre heures à l'étuve à 37°, mais surtout après quarante-huit heures, il donne sur ce milieu, le long de la strie d'ensemencement. des colonies d'aspect tout à fait particulier, en petits grains, plus ou moins arrondis, légèrement mamelonnés, de la grosseur moyenne d'une petite tête d'épingle d'autant plus petits qu'ils sont plus nombreux, d'aspect un peu humide, d'un blanc laiteux, se détachant distinctement sur le fond jaune paille de la pomme de terre. Les grains sont nettement séparés, même s'ils sont très serrés, — ainsi qu'on peut s'en rendre compte à la loupe. Ils sont très faciles à détacher de la surface de la pomme de terre. Ces colonies paraissent arrêtées dans leur croissance, le troisième ou quatrième jour. Elles donnent, au papier de tournesol, une réaction légèrement, mais nettement acide.

Durant toute une année, pendant laquelle nous avons fait un nombre considérable d'ensemencements, nous avons obtenu constamment, avec ce streptocoque, ces cultures caractéristiques. Nos pommes de terre (préparées suivant la méthode de Roux) étaient de diverses provenances ; nous évitions simplement l'emploi de celles qui avaient commencé à germer. Nous ne les avons pas alcalinisées Or ce streptocoque s'y développait encore très bien, alors que les cultures dans le bouillon peptonisé alcalinisé étaient très pauvres. Nous avons encore des pommes de terre, ensemencées en janvier-février 1892, sur lesquelles, malgré la dessiccation, les colonies sont encore très nettes. D'autres pommes, ensemencées

1. Note sur un caractère différentiel d'un streptocoque de la bouche (*Société de biologie*, 5 novembre 1892),

en avril et mai 1892, ne sont modifiées ni dans leur consistance, ni dans leur coloration; les colonies ont conservé leur couleur blanche primitive.

Nous avons dit plus haut que, avec le streptocoque de l'érysipèle, avec le streptocoque puerpéral, avec quelques streptocoques provenant d'angines pseudo-membraneuses, et ayant tué la souris blanche et donné de l'érysipèle à l'oreille du lapin, nous n'avions jamais obtenu de culture apparente sur la pomme de terre.

Sur carottes — préparées comme les pommes de terre — nous n'avons pas obtenu de cultures.

Dans le bouillon : il y a une culture après vingt-quatre heures, à l'étuve à 37°. Le liquide est limpide. Au fond du tube il y a un dépôt, plus marqué après quarante-huit heures, de grains un peu gros, floconneux. Si l'on agite le bouillon, les flocons se détachent du fond, se répandent dans le liquide, mais sans se désagréger, et, par suite, sans le troubler; ils se déposent à nouveau très rapidement. Il faut une assez forte agitation pour amener la désagrégation et un trouble passager du liquide. Le streptocoque de l'érysipèle nous a paru donner au contraire des grains beaucoup plus fins, se désagrégeant et troublant le liquide à la moindre agitation, se redéposant très lentement, et souvent restant plus ou moins adhérents aux parois du tube.

Nous avons dit plus haut que, dans certains cas, la culture était très pauvre, à petits grains, alors qu'elle était encore abondante sur la pomme de terre.

Sur les autres milieux, peu de différences notables avec le streptocoque de l'érysipèle.

Sur plaque de gélatine : à l'œil nu, petites colonies blanc jaunâtres rondes, incluses dans la gélatine; au microscope, bords bien limités, surface finement granulée. Une seule fois (obs. III) nous avons obtenu des colonies tout à fait spéciales, qu'il nous a été impossible de reproduire : en même temps que des colonies analogues aux précédentes, incluses dans la gélatine, à la surface des petits boutons transparents comme des gouttelettes d'eau.

Sur gélatine, le long de la strie, après quarante-huit

heures, à l'étuve à 23°, petits grains arrondis, séparés, blanchâtres, de la grosseur d'une tête d'épingle moyenne.

Dans la gélatine, en piqûre: après vingt-quatre heures, le long de la piqûre, légère traînée nuageuse, qui, après quarante-huit heures, se montre formée de petits grains plus ou moins pressés les uns contre les autres, d'autant plus gros qu'ils sont moins nombreux.

La croissance des colonies paraît arrêtée le troisième jour. Dans aucun cas, la gélatine n'a été liquéfiée, ni modifiée dans sa transparence et sa coloration.

Dans la gélatine (à 10 p. 100) maintenue liquide à l'étuve à 37°, nous n'avons pas observé que les cultures fussent notablement plus abondantes que dans le bouillon.

Sur plaque d'agar, à l'étuve à 37° : très petites colonies analogues à celles du streptocoque de l'érysipèle.

Sur agar, en strie : petits grains arrondis, séparés, analogues à ceux de la gélatine inclinée, mais un peu moins blancs, un peu moins opaques, plus transparents, plus bleutés, très analogues souvent à ceux que donne le pneumocoque.

Sur sérum coagulé, le développement paraît se faire assez mal; il se forme quelques colonies peu nombreuses, un peu blanchâtres.

Le lait — stérilisé à 100°, trois jours de suite — le plus souvent n'a pas été coagulé ; mais, rien de constant; quelquefois léger dépôt caséeux au fond du tube; quelquefois même le lait était pris dans son entier en une masse caséeuse, sans donner jamais cependant un coagulum rétracté, nettement séparé du sérum. Dans ces cas de caséification, la réaction du lait au papier de tournesol s'est montrée très acide.

Ce microbe pousse à la température ordinaire, mais mieux à celle de l'étuve. Il paraît mourir assez vite dans les cultures, en général, semble-t-il, après trois semaines, en moyenne.

Il est très bien coloré par les couleurs ordinaires d'aniline, le violet de gentiane en particulier. Il n'est pas décoloré par la méthode de Gram.

La morphologie varie un peu suivant les milieux, le bouillon et la gélatine donnant dans les préparations des chaînettes plus ou moins longues, nettement séparées, l'agar et

surtout la pomme de terre donnant généralement, à côté de quelques rares et courtes chaînettes, isolées, des amas très analogues à ceux des staphylocoques, pouvant en être distingués cependant par les chaînettes qui se détachent ordinairement de leurs bords.

Les chaînettes ont généralement de six à dix éléments, souvent cependant vingt à trente; quelquefois quarante à soixante. Elles sont moins ondulées, moins enroulées que les chaînettes de l'érysipélocoque, assez souvent au contraire recourbées à angle droit. Les éléments sont souvent régulièrement arrondis et nettement séparés, quelquefois plus petits que ceux de l'érysipélocoque ; d'autres fois, ils sont irréguliers de grosseur, dans une même chaînette, tassés les uns contre les autres, et alors déformés, ovalaires transversalement; quelquefois ce tassement se fait par deux et l'on a alors l'aspect d'une chaînette de diplocoques.

La souris blanche ne paraît pas notablement incommodée par l'injection sous la peau d'un tiers de centimètre cube d'une culture en bouillon de trois ou quatre jours, non plus que par l'injection extemporanée de débris pultacés de certaines angines contenant ce microbe en abondance. Rien de notable au point d'inoculation.

L'injection sous la peau du cobaye n'a rien produit le plus souvent; deux ou trois fois, un petit noyau d'induration ayant abouti à l'élimination d'une petite eschare.

L'injection (une seule fois) dans le péritoine d'un cobaye n'a rien produit.

Deux fois avec des cultures provenant de l'agar et de la pomme de terre, et de streptocoques différents, nous avons frotté la muqueuse vaginale, préalablement excoriée, d'un cobaye, sans obtenir de productions pseudo-membraneuses.

L'injection sous la peau de l'oreille du lapin a amené des troubles variables, mais peu intenses. Quelquefois, simplement un peu de rougeur longue à disparaître ; ou bien rougeur avec œdème circonscrit autour du point d'inoculation, apparaissant après vingt-quatre heures, et disparaissant en grande partie après quarante-huit ; d'autres fois, noyau d'induration, aboutissant à la formation d'un petit abcès, de la grosseur

d'une amande, contenant un pus caséeux, dont les ensemencements sont restés stériles; enfin quelquefois œdème un peu plus prononcé avec chute légère de l'oreille qui est un peu chaude.

Le lapin ne nous a pas paru incommodé à la suite de l'injection, dans la veine de l'oreille, d'une petite quantité de bouillon de culture de trois ou quatre jours.

L'injection dans la chambre antérieure de l'œil d'un lapin a amené la production, après vingt-quatre heures, d'iritis, avec congestion péri-kératique intense, inflammation encore augmentée après quarante-huit heures, avec synéchies, en voie de rétrocession vers le sixième jour, puis complètement guérie, sauf un reliquat de synéchies.

En résumé, ce streptocoque paraît peu virulent. Nous n'avons pas fait encore d'expériences suffisantes pour savoir si cette faible virulence pouvait être exaltée; nous nous proposons de le faire par la suite en utilisant les procédés employés jusqu'ici pour l'érysipélocoque.

Ce streptocoque est-il pathogène pour l'homme? Nous ne saurions le dire encore. Dans un cas, un peu de bouillon de culture ayant jailli au cours d'une inoculation, sur la conjonctive de l'expérimentateur, il y eut, dès le lendemain, un peu de conjonctivite légère qui dura trois jours.

Dans les cas d'angines pultacées, que nous avons examinés, nous avons trouvé dans nos ensemencements (faits avec les débris pultacés de l'angine), en très grande abondance, quelquefois presque exclusivement, ce streptocoque à culture apparente sur pomme de terre. En même temps que les ensemencements, nous faisions, à des souris blanches, des inoculations sous-cutanées, avec deux tiers de centimètre cube de bouillon stérilisé dans lequel nous avions fortement agité et désagrégé un peu de ces enduits pultacés qui bouchaient les cryptes amygdaliennes. Dans aucun de ces cas la souris n'est morte. Constatant, de ce fait, l'absence, dans ces débris pultacés, de pneumocoque virulent ou de streptocoque virulent pour la souris, en même temps que nos ensemencements nous permettaient de constater la très grande abondance du streptocoque à culture apparente sur. pomme de terre,

nous avons été amené à nous demander s'il n'y avait pas lieu d'incriminer ce dernier dans ces cas d'angines pultacées, généralement bénignes. La répétition si fréquente de ces angines, la rapidité avec laquelle elles apparaissent à la suite d'un refroidissement, seraient ainsi plus facilement explicables, semble-t-il, par la présence fréquente (peut-être constante?) de ce streptocoque dans les bouches saines.

RÉSUMÉ DES RECHERCHES

I. — Amygdalite phlegmoneuse à streptocoque virulent.

Autre streptocoque dans la même bouche.

Décembre 1891. — Abcès sous la peau d'un lapin; deux jours après l'inoculation, et pendant trois jours environ, paralysie très nette du train postérieur. De la même bouche : autre streptocoque à courtes chaînettes, donnant, dans la gélatine, des boules neigeuses le long de la piqûre.

II. — Streptocoque d'une périamygdalite linguale phlegmoneuse.

Décembre 1891. — Cultures et examen microscopique : streptocoque analogue à celui de l'érysipèle.

7 *janvier* 1892. — L'inoculation sous la peau de l'oreille d'un lapin a donné un érysipèle léger.

Février. — Les cultures dans la gélatine ont pris une couleur brunâtre.

Des ensemencements faits sur pommes de terre sont restés stériles.

III. — Streptocoque à culture apparente sur pomme de terre venant d'une bouche saine. — Comparaison avec un streptocoque d'origine puerpérale.

Janvier 1892. — Ensemencements dans les divers milieux et examens faits, à peu près journellement, jusqu'au 18 mars. — Cultures : caractères précédemment décrits. Cultures sur pommes de terre, constantes, redonnant dans les autres milieux des cultures analogues aux cultures originelles. — Les ensemencements sur pommes de terre avec un streptocoque puerpéral sont restés stériles.

IV. — Streptocoque puerpéral, ayant causé une angine à fausses membranes : pas de culture apparente sur la pomme de terre.

Février 1892. — Réensemencements jusqu'en mars.

V. — Angine pultacée : streptocoque non virulent, à courtes chaînettes.

Février-avril 1892.

VI. — Streptocoque à culture apparente sur pommes de terre, coagulant le lait, provenant de la bouche d'un enfant atteint de stomatite ulcéro-membraneuse.

Du 10 mars au 31 mai 1892, nombreux ensemencements sur pomme de terre; dans tous les ensemencements, cultures grisâtres, en nappes festonnées. — Lait coagulé. Pas pathogène pour la souris ni le cobaye.

VII. — Streptocoque d'un phlegmon de la cuisse chez un homme : culture apparente sur pomme de terre.

18 *mars*, 31 *mai* 1892. — Pas d'érysipèle à l'oreille du lapin; rien sous la peau, simplement un peu de rougeur dans les deux cas. Le lait n'est pas coagulé.

VIII. — Streptocoque ne donnant pas sur pomme de terre de culture apparente : amygdalite aiguë pseudo-membraneuse.

21 mars-26 avril 1892.

Angine ayant duré trois ou quatre jours avec une température ne paraissant pas avoir dépassé 39°,5. Erysipèle très marqué à l'oreille d'un lapin. — Souris blanche morte avec streptocoque dans le sang du cœur. Ensemencements nombreux sur pomme de terre : n'ont jamais donné de culture apparente.

IX. — Streptocoque puerpéral : pas de culture apparente sur pomme de terre; pas de coagulation du lait.

22 mars-4 avril 1892.

X. — Streptocoque puerpéral : pas de culture apparente sur pomme de terre; coagulation du lait.

22 mars-4 avril 1892.

XI. — Pneumocoque : pas de culture apparente sur pomme de terre; pas de coagulation du lait.

23 mars-4 avril 1892.

XII. — Pneumocoque : pas de culture apparente sur pomme de terre; peut-être légère coagulation du lait.

2 avril-11 avril 1892.

XIII. — Streptocoque à culture apparente sur pomme de terre : angine pultacée, purpura, arthropathies.

Ensemencements de sang recueilli au niveau des taches, res tés sté riles.

7 mai-31 mai 1892.

Non virulent pour la souris blanche. Rougeur et œdème légers à l'oreille du lapin; oreille un peu tombante et un peu chaude.

Les cultures sur pommes de terre sont identiques dans les nombreux réensemencements.

XIV. — Pneumocoque : pas de culture apparente sur pomme de terre; pas de coagulation du lait.

2 mai-12 mai 1892.

XV. — Streptocoque de l'érysipèle : pas de culture apparente sur la pomme de terre; pas de coagulation du lait.

21 mai-31 mai 1892.

Érysipèle de la face d'un homme.

Souris blanche tuée. — Cinq pommes de terre ont été ensemencées.

XVI. — Streptocoque ne donnant pas de culture apparente sur pomme de terre : angine pseudo-membraneuse, considérée cliniquement comme diphtéritique.

9 avril-2 mai 1892.

Souris blanche tuée.

XVII. — Angine pultacée : diphtéritique atténué et streptocoque; pas de virulence pour la souris blanche.

13 décembre 1892-26 janvier 1893.

Le bacille diphtéritique atténué était en très grande abondance et a été inoculé à la souris en même temps que le streptocoque, qui n'a pas acquis, de ce fait, de virulence pour la souris, encore vivante plusieurs mois après. Ce bacille diphtéritique, isolé et inoculé sous la peau de deux cobayes, a amené la production d'eschares, avec enduits pseudo-membraneux, au fond de l'ulcération. — Ce bacille était très bien coloré par le Gram.

XVIII. — Streptocoque à culture apparente sur pomme de terre : angine pultacée.

13 janvier-2 mars 1893.

Les ensemencements sur plusieurs carottes n'ont pas donné de cultures.

Les grains sur la pomme de terre sont très nombreux, alors que les cultures en bouillon sont très pauvres.

L'inoculation sur la muqueuse vaginale excoriée d'un cobaye n'a pas amené la production de fausses membranes.

L'inoculation dans la chambre antérieure de l'œil du lapin a produit de l'iritis avec nombreuses synéchies.

L'inoculation sous la peau de l'oreille d'un lapin a amené la formation d'un abcès de la grosseur d'une amande. Les ensemencements du pus caséeux sont restés stériles.

XIX. — Streptocoque à culture apparente sur pomme de terre : angine pultacée.

24 février-2 mars 1893.

Les inoculations dans la veine de l'oreille d'un lapin, sous la peau d'une souris, dans le péritoine d'un cobaye, sur la muqueuse vaginale excoriée d'un autre cobaye, n'ont rien produit de notable.

ANALYSES ET BIBLIOGRAPHIE

État actuel du diagnostic bactériologique du choléra, par le professeur R. **Koch.** (*Zeitschrift fur Hygiene*, t. XIV, fasc. 2, p. 319.)

On sait que le choléra, depuis quelques années, tend à devenir endémique en Europe, et que l'on en observe, chaque été, un certain nombre de cas. Ce fait donne un intérêt particulier à l'importante note que vient de publier M. Koch sur l'état actuel du diagnostic bactériologique du choléra.

Ce diagnostic peut être établi, d'une façon sûre et rapide, et dans tous les cas, par l'ensemble des six procédés suivants :

Examen microscopique.

Culture dans les solutions de peptone.

Culture sur plaques de gélatine.

Culture sur plaques de gélose.

Réaction du rouge du choléra.

Expériences sur les animaux.

Pour l'examen microscopique, M. Koch recommande de prendre dans les selles un flocon muqueux, et de l'examiner à la manière ordinaire, après coloration avec la liqueur de Ziehl diluée[1]. Suivant les cas, on trouvera des bacilles cholériques en cultures pures ou presque pures, ou mélangés aux bactéries intestinales, au bacterium coli surtout. Dans les cultures pures de bacilles cholériques ou dans celles qui ne contiennent, outre le bacille virgule, que le bacterium coli *seul*, les bacilles virgules affectent une disposition particulière, surtout aux endroits de la préparation où le mucus a été étiré en filaments. Ils sont tous orientés dans le même sens, et produisent ainsi l'impression de poissons nageant dans un lent courant d'eau.

Mais c'est surtout à l'aide des deux procédés suivants : cultures dans les solutions de peptone et cultures sur plaques de gélose, combinés, que le diagnostic rapide du choléra doit être établi.

M. Koch conseille de procéder ainsi qu'il suit :

Dans une solution de peptone à 10 p. 100, additionnée de 1 p. 100 de sel marin et à réaction fortement alcaline, on ensemence une trace des selles suspectes, et on met le tout à l'étuve à 37°. Au bout de 8 heures

1. C'est le même réactif qu'a recommandé M. le professeur Straus pour la coloration des cils du bacille virgule. Ces cils, que M. Koch n'a point mentionnés, se voient de la façon la plus nette et la [plus facile, dans les cultures récentes dans le bouillon. (Voir *Comptes rendus de la Soc. de biologie*, 1892, p. 542.)

environ, on trouve à la surface de la solution de peptone des cultures pures de bactéries cholériques. On procède à leur examen microscopique; dès que l'on constatera la présence de bactéries recourbées, on pratiquera des ensemencements *en strie* sur plaques de gélose. Ces plaques, placées à l'étuve à 37°, montreront, 8 à 10 heures après, des colonies en nombre assez considérable pour suffire à des recherches ultérieures. Ces colonies sont de dimension moyenne, transparentes, et d'une couleur gris brunâtre particulière. Les plaques de gélose sur lesquelles on les obtient doivent être placées, avant l'ensemencement, pendant 2 jours environ à l'étuve à 37°, pour évaporer complètement l'eau qui se condense sur le couvercle de la plaque. L'examen des colonies ainsi obtenu, le réensemencement dans les tubes de peptone salée permettra de constater rapidement la réaction du rouge du choléra et de pratiquer des expériences sur les animaux.

Celles-ci seront faites par le procédé d'inoculation de Pfeiffer. On prend, à la surface de la plaque de gélose, une fine anse de culture, on la délaye dans 1 cc. de bouillon stérilisé et on l'injecte dans la cavité péritonéale de cobayes. Plus l'animal est grand, plus la dose doit être considérable. La quantité de cultures contenue sur une anse de platine est suffisante pour tuer un cobaye de 300 à 350 grammes. Bientôt après l'injection, on voit survenir les phénomènes d'intoxication, parmi lesquels une chute de la température aboutissant à la mort est le plus important.

Concomitamment, on fera des plaques de gélatine avec ces mêmes selles suspectes, ce qui servira de contrôle. Dans les cas douteux, on n'a rien sur les plaques de gélatine, et quelques colonies seulement sur les plaques de gélose. L'examen de ces colonies, par les moyens que nous venons d'indiquer, permettra de faire le diagnostic.

L'examen de l'eau, au point de vue des bacilles cholériques qu'elle peut contenir, exige encore une mention spéciale. Par la méthode ordinaire, cet examen présente de grandes difficultés, les eaux polluées contenant peu d'unités du bacille du choléra, comparativement au grand nombre des autres espèces microbiennes qui y pullulent. Ce n'est, dit M. Koch, que par l'effet du hasard que j'ai réussi à constater des bactéries cholériques dans l'eau d'un tank hindou et dans celle du port de Dortmund, et que M. Lubarsch a pu retrouver ces bactéries dans l'eau de cale d'un vapeur de l'Elbe.

Voici le nouveau procédé tel qu'il a été définitivement adopté :

On prend 100 cc. de l'eau suspecte; on y ajoute 1 gramme de peptone et 1 gramme de sel marin, et on place le tout à l'étuve à 37°. Au bout de 10, 15 et 20 heures, on ensemence des traces de cette culture dans la solution de peptone salée et on fait des stries sur plaques de gélose. Toute colonie suspecte développée sur ces plaques sera examinée, réensemencée et soumise à la série de preuves de contrôle que nous avons déjà mentionnées (rouge du choléra, etc.).

M. Koch et ses élèves ont pu constater, à diverses reprises, que cette méthode ne laissait rien à désirer ni comme sûreté, ni comme rapidité. Les microbes que la réaction de l'indol et les expériences sur les animaux ont caractérisés comme étant des bactéries cholériques, n'ont été constatés que dans les eaux ayant joué un rôle manifeste dans la diffusion de l'épidémie de choléra. Les bactéries ont disparu dès la cessation de l'épidémie. Cette constatation est intéressante, car elle apporte un appui à ce fait, récemment encore mis en doute, que le bacille virgule est bien l'agent pathogène véritable du choléra. Il n'est, d'ailleurs, point besoin d'insister sur l'intérêt de premier ordre qui s'attache, au point de vue hygiénique et prophylactique, au diagnostic bactériologique rapide du choléra. Les nombreuses lacunes que les méthodes ordinaires présentaient à ce point de vue semblent avoir été comblées par celle que nous venons d'analyser brièvement.

R. Wurtz.

Protozoaires de nature parasitaire trouvés dans les tumeurs cancéreuses, par **Armand Ruffer** et **Herbert**, avec 3 planches, in *Journal of Pathology and Bacteriology*, octobre 1892.

L'origine parasitaire du cancer a déjà donné lieu à de nouveaux travaux. MM. Ruffer et Herbert ont examiné systématiquement un grand nombre de cancers et y ont décelé, à l'aide d'une technique spéciale, la présence d'un organisme parasitaire. Ce parasite, dans les coupes, est sphérique; il contient un petit noyau entouré d'une grande quantité de protoplasme; le tout est entouré d'une capsule distincte. Le noyau est rond, et ses réactions colorantes diffèrent de celles du noyau de la cellule cancéreuse dans laquelle se trouve le parasite. Le protoplasme du parasite est d'apparence homogène; il est parfois strié ou contient de fines granulations. Il remplit complètement la capsule qui l'entoure, mais peut aussi en être séparé par un certain espace. Il semble alors flotter dans la capsule. Ces parasites, au nombre de un, deux ou trois, sont toujours à l'intérieur du protoplasme de la cellule cancéreuse. Jamais ils ne sont englobés dans les noyaux de ces cellules. Celles-ci gardent leur aspect normal, mais parfois dégénèrent et deviennent kystiques. Il se forme d'abord des vacuoles dans le protoplasma, puis le noyau cesse de se colorer et disparaît. Les cellules contenant les parasites sont souvent envahies par les leucocytes. Ceux-ci pénètrent fréquemment au centre même du parasite, qui dégénère, devient granuleux, et ne tarde pas à être remplacé par un ou plusieurs leucocytes. C'est le même processus que celui qui a été étudié par Malassez et Pfeiffer dans la maladie coccidienne du lapin.

Les auteurs de cette intéressante constatation ne se prononcent pas sur la nature même de ces parasites, toute classification étant actuellement prématurée.

R. Wurtz.

Du ganglion intercarotidien, par le professeur **Stilling** (de Lausanne). Extrait du *Recueil inaug. de l'Université de Lausanne*, 1892.

Cet organe, découvert comme on sait en 1786 par Neubauer et étudié par Andersch (1797), qui lui a donné le nom de ganglion intercarotidien, a été considéré par Luschka non comme un ganglion nerveux, mais comme une glande renfermant très peu de cellules nerveuses, et par Arnold, Eberth et Marchand comme un plexus artériel. M. Stilling avant d'étudier cet organe chez l'homme, l'a étudié chez le lapin et plusieurs autres animaux, et il croit pouvoir affirmer qu'on doit voir en lui une glande vasculaire sanguine, d'une structure analogue à celle des capsules surrénales. Malgré sa richesse en vaisseaux, on y distingue des cordons et amas cellulaires formant surtout à la périphérie du ganglion des lobules ronds ou ovalaires. Les amas cellulaires sont formés de deux espèces de cellules : les unes sont colorées en brun par le bichromate de potasse, et d'autres non colorées. Les premières, qui n'avaient jamais été signalées dans cet organe, sont semblables à celles qui se trouvent dans des corpuscules attachés au sympathique abdominal. (Stilling.)

R. L.

Traité d'histologie pratique, par le professeur **J. Renaut** (de Lyon).

Le deuxième fascicule du *Traité d'histologie pratique* du professeur Renaut, si impatiemment attendu de tous ceux qui ont lu et apprécié le premier fascicule, vient enfin de paraître.

Dans le premier fascicule, l'auteur avait étudié le *milieu intérieur* et le *tissu conjonctif lâche*. Il devait donc, tout naturellement, continuer, dans ce fascicule, l'étude des tissus du squelette, appartenant, eux aussi, au groupe nommé par Reichert *tissus de substance connective*.

C'est, dit-il, dès les premières lignes du fascicule, ce tissu qui, seul « forme les pièces solides intérieures des animaux qui, placés en série, conduisent à la forme vertébrale tant que ces animaux conservent un petit volume et une vie aquatique. Puis, quand la taille des animaux augmente, et surtout dès qu'ils doivent s'accommoder à la vie aérienne, la résistance des matériaux qui forment leur stroma doit aussi s'accroître. Pour cet objet, le tissu fibreux se modifie et engendre successivement les tissus *fibro-hyalin*, qui forme les pièces relativement résistantes du squelette intérieur des gastéropodes, tels que l'Hélix; *cartilagineux*, qui apparaît dans le squelette de la tête des céphalo-

podes; enfin *osseux*, qui est absolument caractéristique des vertébrés ».

Mais chez ces derniers, la forme générale du squelette, soit cartilagineux et persistant, soit cartilagineux d'abord et osseux ensuite, est dirigée et commandée pour ainsi dire par une formation toute spéciale, particulière aux *chordata* et qui ne paraît pas, de prime abord, avoir de rapport génétique avec les éléments du squelette définitif. Cette production est la *corde dorsale*. Quoique n'ayant chez la plupart des vertébrés qu'une existence transitoire, simple épisode dans la formation du squelette, son importance est capitale cependant. Elle est l'axe primitif de soutènement du système nerveux myélencéphalique, séparé de l'ectoderme par invagination. C'est cet axe qui dirige le processus de formation des métamères vertébraux à la façon d'une tige directrice autour de laquelle les pièces du squelette axial prennent leur forme, et de là envoient, autour du névraxe et du tractus digestif, les arcs neural et hémal qui constituent le squelette définitif fondamental.

La corde dorsale acquiert donc, chez les vertébrés en particulier, la valeur d'une pièce adventice d'adaptation destinée à former un squelette temporaire, sorte de *prosquelette* qui doit disparaître ou être complété.

De la corde dorsale ou notocorde. — Nous ne pouvons suivre l'auteur dans l'étude détaillée de cet axe primitif de soutènement dont il vient de nous indiquer le rôle et la valeur.

Il étudie successivement tout d'abord son développement et sa signification morphologique. Elle n'est pas, comme on l'admettait jusqu'ici, une formation du feuillet moyen; les recherches récentes la font considérer par la plupart des embryologistes comme ayant une origine épithéliale et n'étant qu'une différenciation particulière de l'*entoderme*.

Passant ensuite à l'analyse histologique et à l'évolution de son tissu et de ses enveloppes, il étudie, comme types, les cordes dorsales : 1° d'un cylostome; 2° d'un élasmobranche, tel qu'un squale; 3° la corde transitoire d'un embryon de mammifère.

La conclusion de cette étude est que le tissu notocordien, assimilé autrefois par Kölliker et la majorité des embryologistes au cartilage, ne possède aucun des caractères particuliers à ce tissu, comme le professeur Ranvier l'a dit depuis longtemps déjà. Il se rapproche, au contraire, considérablement des productions épithéliales venues du feuillet externe, quand bien même on lui assigne généralement une origine entodermique.

Au chapitre suivant, l'auteur aborde l'étude du *squelette fibreux primordial* et de *ses diverses pièces adventices d'adaptation*. L'idée fondamentale de ce chapitre est la suivante : le tissu fibreux parvient, à l'aide des différenciations qui lui sont propres, quelquefois même sans modifier profondément sa structure, à satisfaire aux nécessités quelconques du soutènement intérieur dont il est l'organe fondamental. Il

y arrive en édifiant au moyen de transformations très simples de ses éléments anatomiques, ce que l'auteur a appelé *pièces adventices d'adaptation*.

Ces diverses *adaptations* sont successivement décrites dans autant de paragraphes, sous les noms de : 1° tissu *fibro-hyalin;* 2° tissu *fibreux cartilaginiforme;* 3° tissu *fibreux.*

Le terme de tissu *fibro-hyalin* est nouveau. Il s'applique au tissu de soutènement qui représente, dans la série animale, la première adaptation du tissu fibreux en vue de la formation de pièces différenciées du squelette. Il résulte de cette définition que rare chez les invertébrés inférieurs où l'organisation est rudimentaire, il acquiert tout son développement chez les invertébrés supérieurs. Un escargot est d'une mollesse parfaite, flexible en tout sens; il semble dépourvu de tout squelette, et cependant tous ses organes sont plongés dans une admirable gangue *fibro-hyaline* qui maintient exactement à leur place toutes les parties constituantes de son organisme. Chez les *vertébrés* inférieurs, ce tissu est déjà raréfié. Il ne doit plus exister, *en principe*, chez les vertébrés supérieurs; mais il y est ramené, çà et là, par des nécessités fonctionnelles (gaine lamelleuse des nerfs, etc.)

Nous comprendrons enfin le double rôle de soutènement et de mollesse, flexibilité excessive de ce tissu fibro-hyalin, si nous considérons qu'il est formé de fines fibrilles et de cellules globuleuses, molles, transparentes comme du verre, dans certains cas couvertes de *godrons* libres ou intriqués dans ceux des cellules voisines, cellules que l'auteur a décrites, dès 1872, sous le nom de cellules vésiculeuses et, en 1880, c'est-à-dire douze ans avant Th. Langhans, sous la désignation de *cellules godronnées.*

Après avoir étudié successivement le tissu fibro-hyalin de soutènement du névraxe et des organes des sens des cyclostomes, du nodule sésamoïde du tendon d'Achille de la grenouille et des cordons nerveux des vertébrés, l'auteur conclut par cette remarque neuve et importante que la corde dorsale n'est pas, comme on le pourrait croire, le prototype des formations squelettales de soutènement. Depuis longtemps déjà existait, dans la série des tissus émanés du feuillet moyen du blastoderme, un tissu qui peut être considéré à bon droit comme le *précurseur des tissus du squelette*, et dont la corde née de l'entoderme ne fait que copier la structure et imiter les qualités. Ce tissu est le tissu *fibro-hyalin.*

Avec le paragraphe suivant, nous passons à l'étude du tissu FIBREUX CARTILAGINIFORME et du tissu FIBRO-CARTILAGINEUX.

Laissant de côté, pour plus tard, l'étude de l'*exosquelette* avec ses productions adamantine et cornées, l'auteur ne s'occupe ici que de l'*endosquelette.*

Les pièces de l'*endosquelette* prennent leur origine dans le tissu conjonctif modelé qui se développe autour de la corde dorsale. L'auteur

étudiant d'abord le cartilage, le suit dans ses états successifs depuis la *période chordale* pendant laquelle la corde dorsale représente tout le système endosquelettique futur de tous les vertébrés, jusqu'à sa période ultime ou *ostéo-formative*, en passant par la période de formation propre, période *chondro-formative*. Il décrit successivement ensuite les cinq formes du tissu cartilagineux : 1° à stroma capsulaire; 2° hyalin; 3° à cellules ramifiées; 4° réticulé; et 5° le fibro-cartilage.

Le fait important et neuf dans ce chapitre si intéressant sur le cartilage est l'étude de la *constitution intime de la substance fondamentale du cartilage hyalin*. Nous ne pouvons que signaler des faits si importants et sur lesquels nous désirerions si vivement nous étendre longuement.

Qu'il nous suffise de dire que l'auteur démontre, par une technique rigoureuse, que véritablement amorphe pendant la première période fœtale, la substance hyaline intercellulaire est plus tard formée de *trois* substances : une substance hyaline, un réseau admirable de *pseudo*-fibrilles ou trabécules qui, en se rapprochant, s'éloignant tour à tour, dessinent des mailles comparables à celles d'un tissu réticulé de ganglion. Autour des vaisseaux coupés en travers, les mailles de ce réseau s'ordonnent en rosaces; dans l'intervalle des vaisseaux, les traits du réseau suivent les lignes de cellules cartilagineuses et les relient par séries; mais ne pénétrant jamais dans leurs capsules, ils ne peuvent être des *prolongements* des cellules comme l'a dit O. Van der Stricht. Enfin la troisième substance est la substance *chondrochromatique* qui, non colorable par le carmin et la purpurine, se teint en violet foncé par l'hématoxyline.

A signaler encore l'étude du *groupement* des cellules. Chaque groupe ou famille de cellules provenant de la prolifération d'un élément cellulaire initialement unique, l'auteur propose de l'appeler *groupe isogénique*. Tantôt le groupe forme un petit cercle en couronne autour de la cellule primitive, c'est un groupe *isogénique simple*, tantôt par la prolifération de ce groupe simple, chacune de ses cellules devient le centre d'une nouvelle couronne, il est dit alors *isogénique coronaire composé*.

Le TISSU OSSEUX est, à son tour, l'objet d'un long et remarquable chapitre dont l'analyse, même succincte, exigerait de longs développements.

Le tissu osseux est, au point de vue de l'anatomie générale, la différenciation la plus élevée que puisse éprouver le tissu connectif modelé. Un tendon ossiforme de la patte d'un oiseau, une lame ostéogène de l'un des os fibreux de la voûte du crâne, alors qu'elle est encore exclusivement formée de fibres de SHARPEY, fournissent l'un et l'autre des exemples de la transformation directe du tissu connectif, modelé sous la forme fibreuse, en os vrai d'origine également fibreuse ou, comme on a l'habitude de le dire, exclusivement périostique. Mais l'os émané de cette origine et construit en vertu d'une adaptation aussi simple n'a,

le plus souvent, qu'une existence transitoire et ne constitue qu'un pur modèle pour l'ossification définitive. Ses travées osseuses déjà formées fournissent seulement des guides et des appuis à l'ossification du mode Havérien. Pour cette raison, M. RENAUT a cru devoir réunir sous un même terme, celui de *préossification*, les deux processus en vertu desquels le tissu fibreux et le cartilage fournissent à l'ossification havérienne leurs travées directrices; bien que dans le premier cas ces travées soient déjà vraiment osseuses, tandis qu'elles ne sont dans l'autre que formées par le cartilage calcifié. Fondamentalement donc *il n'existe pour tous les os et toutes les parties des os qu'un seul et même mode d'ossification*, c'est l'ossification effectuée sous l'influence des ostéoblastes et au sein du tissu connectif. Les cellules fixes du tissu osseux ainsi formé demeurent, comme l'étaient celles du tissu connectif modelé, ordonnées par rapport aux éléments de la trame représentée par les fibres de SHARPEY. Leur protoplasma émet secondairement, comme aussi dans le tissu connectif, des expansions anastomotiques, de manière à constituer un réseau qui devient continu quand le développement s'est poursuivi jusqu'au stade correspondant à l'état adulte du tissu osseux.

Cette longue citation résume fort bien, ce nous semble, les idées de l'auteur sur la structure du tissu osseux; et si nous nous rappelons les anastomoses des prolongements des cellules connectives du tissu conjonctif *lâche* si bien décrites par l'auteur dans le premier fascicule de cet ouvrage (p. 20), nous voyons la pleine justification de l'idée fondamentale émise plus haut, que le tissu fibreux parvient, *même sans se modifier profondément*, à satisfaire à toutes les nécessités de structure des organes de soutènement intérieur dont il est l'origine.

Nous voudrions reproduire entièrement ici le paragraphe où l'auteur applique ces notions d'anatomie normale à l'étude de l'*ostéite* et du *rachitisme*.

La moelle *rouge*, dit-il, est l'agent exclusif de l'édification de l'os havérien qu'elle dépose sur les formations directrices fournies soit par le périoste (fibres de SHARPEY), soit par le cartilage calcifié (travées directrices ou de rivulation du cartilage), soit enfin par l'os déjà formé, puis remanié et morcelé préalablement par elle-même, et réduit à des îlots ou des segments de forme diverse en vue des changements nécessités par la croissance de la pièce osseuse. Toute moelle rouge d'os en formation renferme encore des *formations vasculaires directrices*. Ce sont ces *formations* qui refont de l'os quand on transplante des lamelles osseuses vivantes, et cette moelle transplantée ne fera de l'os que si elle renferme ces formations.

Cela dit, le processus de l'*ostéite* est facile à comprendre. Des vaisseaux normaux à type régulier et défini de l'os sain partent des bourgeons vasculaires qui, en dehors de toute loi définie, pénètrent dans la moelle. Celle-ci redevient aussitôt embryonnaire. Nous assistons à la réapparition des *formations directrices*, mais la puissance de l'agent irri-

tant qui les anime, si nous pouvons ainsi dire, est, à cette période aiguë, destructive au lieu d'être productive, et ces bourgeons rongent et détruisent l'os tout autour d'eux, le remplaçant partout par de la moelle embryonnaire.

Fait des plus intéressants : dans les vastes échancrures résultant de la destruction de l'os, on trouve souvent d'énormes *myéloplaxes* ou *cellules géantes* comparables aux cellules géantes des tubercules vrais ou faux; et l'auteur est ainsi amené à conclure, en présence de ces faits et d'autres encore qu'il nous est impossible de citer, que ces cellules à noyaux multiples, partout où on les trouve, seraient dues à la présence de corps irritants dans leur intérieur, *vivants* ou *inertes*, et seraient toujours les *répartiteurs* ou *distributeurs* de ces corps ou particules, soit qu'il s'agisse d'apporter ces corps étrangers dans les tissus, soit qu'il s'agisse, au contraire, de les leur soustraire. Conclusions que, pour notre part et d'après nos propres recherches, nous croyons pleinement justifiées.

Vient ensuite l'étude rapide mais très claire du *rachitisme*. Nous conseillons tout particulièrement la lecture de ces quelques pages à ceux qui désirent connaître l'anatomie pathologique, jusqu'ici incomplètement élucidée, des lésions anatomiques de cette variété d'ostéite.

Avec le livre troisième, commence l'étude des tissus et des organes entrant dans la constitution du *système moteur*.

Le protoplasma de toute cellule vivante, dit l'auteur, est sans cesse en mouvement et, quand ce dernier est enrayé par l'action d'un réactif coagulant quelconque, la vie s'arrête avec le mouvement, la cellule est morte.

Les premiers éléments spécialisés pour le mouvement apparaissent au sein des revêtements épithéliaux : ce sont d'abord les *cellules épithéliales à cils vibratiles* répondant aux mouvements qui s'exécutent *sur des surfaces*.

Appartenant encore aux épithéliums de surface, mais destinées par une plus haute différenciation à un mouvement non plus de surface, mais *interstitiel*, telles sont les cellules *myo-épithéliales*.

Nous arrivons à l'étude du TISSU MUSCULAIRE proprement dit.

A noter d'abord la division fondamentale de tout le système musculaire en trois grands groupes : 1° les *muscles lamellaires* qui émanent des protovertèbres; ce groupe fort intéressant de muscles dont l'auteur fait une étude très originale et très approfondie, n'existe à l'état définitif et ne conserve pendant toute la vie sa forme typique que chez les poissons seuls; mais il est par contre toujours représenté pendant le développement chez les autres vertébrés; 2° les *muscles fasciculés;* 3° les *muscles rétiformes* dont le type est absolument particulier, et qui, au point de vue de l'anatomie générale, sont aussi différents des muscles fasciculées que ces derniers le sont des muscles lamellaires.

L'auteur commence ensuite l'étude analytique du tissu musculaire

par la description de la *fibre cellule lisse*. Tout serait à noter dans cet exposé si clair, si précis de la structure des fibres musculaires lisses. Nous ne pouvons que signaler rapidement les faits qui nous y paraissent plus particulièrement mis en lumière par l'auteur. Il insiste sur ce fait, très important au point de vue de l'anatomie générale et déjà démontré par Ranvier (*Traité technique*, 1875-1882, p. 524) que la fibre-cellule *lisse*, tout comme la cellule musculaire *striée*, est formée de *bâtonnets*, de cylindres isolables juxtaposés comme les épis dans une gerbe. Rien de plus net que cet disposition telle qu'elle est représentée (p. 590, fig. 209) d'après une fibre-cellule géante du bras du poulpe commun.

Ces cylindres ou bâtonnets, dit l'auteur, ont l'éclat gras caractéristique de la substance musculaire; mais, pas plus que dans un cil vibratile, on ne peut y découvrir trace de striation ou de structure quelconque. Cette affirmation de notre savant maître est irréprochable à l'heure actuelle avec les méthodes histologiques connues. Mais nous conservons la conviction personnelle, pour des raisons que nous ne pouvons donner ici, que la technique à venir nous prouvera que ces bâtonnets de substance contractile ont une structure réelle et bien définie. Qui soupçonnait, il y a quelques années à peine, la structure si complexe et encore même imparfaitement analysée des noyaux cellulaires en général?

Après avoir étudié la substance contractile à proprement parler, le noyau cellulaire, le ciment intermédiaire aux cylindres primitifs et le ciment inter-cellulaire, l'auteur étudie la disposition topographique des fibres-cellules lisses dans les tuniques principales qu'elles composent : tunique musculaire de l'*intestin*, des *artérioles*, de la *vessie*, etc., tuniques formées, le plus souvent de fibres accolées, cimentées; mais quelquefois anastomosées *en réseau*, par exemple dans le muscle moteur de la vessie de la grenouille.

Avec le paragraphe suivant, nous passons à l'étude du tissu musculaire *strié*.

Les histologistes de profession savent de quelles difficultés est entourée l'étude de la structure d'une fibre musculaire striée, difficultés telles que plus d'un point obscur reste encore à élucider. Mais depuis les si remarquables leçons professées au Collège de France, en 1876, par notre savant maître, le professeur Ranvier, leçons auxquelles le professeur Renaut fait de nombreux emprunts, il ne nous avait pas été donné de lire une description si magistrale, soit des doctrines plus ou moins tombées dans le domaine de l'histoire, soit des faits lentement et laborieusement acquis, relatifs au tissu musculaire *strié* et soit *fasciculé*, soit *anastomosé*, tel qu'on le trouve dans le muscle cardiaque.

Une analyse, même succincte, des 170 pages que l'auteur consacre à l'étude de ce tissu, est impossible.

Ici encore nous ne pouvons que signaler rapidement les faits qui nous ont paru recevoir une interprétation un peu spéciale et pleinement motivée de la part de l'auteur.

Il étudie tout d'abord la substance contractile de la *cellule* musculaire, substance qui est *striée* en long et en travers partout où existe, dans l'organisme, la contractilité du mode brusque.

Bichat n'admettait que par hypothèse la fibre isolée qu'il n'avait pu voir avec les instruments d'optique de son temps. Aujourd'hui encore, la distinction nette, précise entre un faisceau musculaire prismatique *primitif* et la fibre simple *irréductible*, est si peu aisée qu'elle est l'objet de controverses.

Prenons, par exemple, la figure 225, page 624. Le professeur Renaut y représente tendues et anastomosées sous des angles divers, entre les cylindres primitifs du muscle moteur de l'aile d'un xylocope, des fibrilles *d'e* qu'il considère comme irréductibles : le cylindre primitif serait réduit ici à une *seule* et colossale fibrille.

Pour Ranvier, au contraire, c'est encore un *faisceau* décomposable en fibrilles plus élémentaires; et nous avouons que cette dernière hypothèse nous séduit davantage, convaincu que nous sommes que toutes les fibrilles élémentaires ont, dans toute la série animale des dimensions peu différentes, les disques *épais* ou anisotropes ayant leur pièce principale formée, pour nous, d'éléments définis et de volume très peu variable.

Plus loin, le professeur Renaut, après avoir rappelé qu'il a démontré, dès 1877, que les disques accessoires sont des dépendances du disque mince, décrit, sur un muscle de Lucane-cerf fixé *tendu-tétanisé* et examiné à la lumière polarisée, un segment contractile d'une complexité extrême, car le disque *épais* y apparaît formé de trois pièces, soit un segment *épais* flanqué de deux pièces accessoires ; et le nombre des bandes alternativement claires et sombres d'un tel segment contractile est porté à treize. On le voit, de nouvelles recherches, comme nous le disions tout à l'heure, sont encore nécessaires avant que la cause intime de la striation transversale soit parfaitement connue.

Passant à la discussion des théories si nombreuses émises sur le mécanisme de la contraction musculaire, le professeur Renaut examine tour à tour les hypothèses de Bowmann, d'Amici, de Krause, de Merkel, d'Engelmann, pour se rallier à la théorie de Ranvier qui, par l'étude successive du muscle *fixé-tétanisé-tendu* et *fixé-tendu*, a distingué, dans la striation, des parties *contractiles* à proprement parler et des parties *élastiques*. Sa conception est la plus admissible dans l'état actuel de la science.

L'étude des muscles striés *rétiformes* vient tout naturellement après celles des muscles striés fasciculés. Commençant cette étude par une longue et remarquable description des cellules de Purkinje, l'auteur arrive à cette conclusion très rigoureusement déduite, que la cellule

cardiaque n'est qu'une *cellule de* PURKINJE *dans laquelle la formation de substance contractile répondant à l'assise des feuillets s'est annulée et a disparu.*

Nous ne pouvons que signaler les paragraphes relatifs à l'étude de la cellule musculaire du myocarde (segments de WEISSMANN), de ses noyaux, de son protoplasma ou substance contractile, du ciment intercellulaire avec les traits scalariformes d'EBERTH, enfin du tissu conjonctif des vaisseaux et des nerfs du myocarde; ceux, des plus importants, sur le *péricarde* et l'*endocarde*.

Bien des faits seraient à relever dans ces descriptions; mais nous étendrions outre mesure le cadre déjà trop vaste de cette analyse. Les anatomo-pathologistes liront, avec un intérêt tout particulier, le paragraphe consacré aux lésions élémentaires des cellules musculaires striées : surcharge graisseuse du protoplasma, myosites en général et transformation colloïde de ZENKER. Le professeur RENAUT n'est pas seulement un maître en anatomie générale, il est encore maître, et des plus érudits, en anatomie pathologique et en clinique, prouvant ainsi à ceux qui en doutent encore peut-être, que la science du laboratoire et la science approfondie du malade, celle qui constitue les cliniciens les plus éminents, peuvent et, oserons-nous ajouter, devraient le plus souvent marcher de front.

Le quatrième et dernier livre de l'ouvrage est une étude non moins approfondie du *système vasculaire*. Après avoir dit, en quelques pages claires et concises, le premier développement du système vasculaire, l'auteur commence la description anatomique des vaisseaux par les *capillaires*. Avec CHRZONSZCZEWSKI et RANVIER, il admet qu'en dehors de la couche endothéliale, les capillaires ont une *paroi propre*, membrane vitrée, et que les stomates ou orifices de sortie des globules blancs ne sont pas *permanents*.

Comme les livres précédents, ce dernier livre n'est guère susceptible d'analyse : tout serait à citer.

L'idée véritablement originale qu'il renferme, et qui constitue une importante découverte embryologique, est l'*origine entodermique des vaisseaux sanguins*.

La découverte de ce fait est due à USKOW et surtout à VIALLETON, chef des travaux histologiques à la Faculté de Lyon; et le professeur RENAUT lui donne, dans son ouvrage, l'appui de sa vérification et de son autorité.

Quant à la description du *système vasculaire* en général, elle oscille tout entière autour de cette idée fondamentale que *le tube endothélial primitif, né de la différenciation marginale du germe vaso-formatif est la formation initiale et fondamentale*. Tout vaisseau est d'abord *un capillaire vrai;* les autres formations périendothéliales, fibres musculaires, tissu conjonctifs, fibres élastiques, etc., sont des formations secondaires et surajoutées.

Arrivés au terme de cette analyse fort étendue en apparence, mais dans laquelle nous n'avons qu'effleuré les belles descriptions qui remplissent les 600 pages de l'ouvrage, il nous est bien permis de dire, en quelques mots, notre pensée sur la valeur scientifique et l'opportunité de ce premier volume du *Traité d'anatomie générale* du professeur Renaut. Le lecteur appréciera de lui-même la valeur artistique et la clarté si démonstrative des 354 figures qui émaillent les descriptions et facilitent admirablement la compréhension du texte.

Dans un pays où, après le *Traité d'histologie* du professeur Ranvier, paraît celui du professeur Renaut, l'étude de l'anatomie générale, loin de péricliter, est près d'atteindre son apogée. Le professeur Lépine (de Lyon), analysant le premier fascicule de ce même ouvrage (*Revue de médecine*, 1889, p. 276), écrivait : « On voit aujourd'hui les élèves déserter les laboratoires d'histologie au profit de ceux de bactériologie. Mais, en dépit de cet entraînement qu'expliquent, sans le justifier, les belles découvertes récemment faites dans le domaine de la microbie, l'histologie n'est pas abandonnée par tous les maîtres, et il n'est pas douteux qu'elle reprenne un jour son rang. » Ces paroles d'un maître, éminent lui aussi dans la double science du laboratoire et du malade, sont toujours pleines d'actualité.

Sans doute, à l'heure actuelle, la découverte d'un tout petit vaccin, si peu applicable qu'il soit à l'espèce humaine, mène bien plus sûrement aux honneurs qu'une belle et neuve démonstration d'anatomie et de physiologie générales ; mais la réaction est déjà commencée.

Certes, gloire à l'illustre Pasteur et à tous ceux qui, en France et à l'étranger, ne sont que ses élèves et ses commentateurs. On comprend déjà cependant que, comme le dit le professeur Renaut, dès les premières pages de son ouvrage : la physiologie et la pathologie générales ne feront de progrès réels qu'à la condition d'envisager le problème de la vie là où il doit en dernière analyse être reporté, c'est-à-dire dans la cellule animale. La manière d'être de l'organisme, en présence du microbe qui l'attaque, parut d'abord toute secondaire : elle prend tous les jours une importance croissante. Honneur donc aux Maîtres qui n'ont cessé d'étudier la *cellule*, son protoplasma, c'est-à-dire le *substratum* anatomique de la vie physique des organes et de l'être tout entier.

Le *Traité d'anatomie générale* du professeur Renaut contribuera puissamment à faire comprendre aux jeunes générations que, fréquenter les laboratoires de bactériologie avant de connaître toute la science et la technique des laboratoires d'anatomie normale et pathologique, est une erreur qui laisse dans leur éducation scientifique une lacune irréparable.

Hippolyte Martin.

ERRATA

Page 310, *ligne* 3, *au lieu de :* durable, *lisez :* labile.
Page 317, *ligne* 30, *au lieu de* : précédant, *lisez :* pendant.
Page 318, *ligne* 21, *au lieu de :* l'analyse, *lisez :* l'analyse de l'urine.
Page 321, *ligne* 21, *au lieu de :* dissoute, *lisez :* dissout.
Page 321, *ligne* 26, *au lieu de :* phosphates terreux, *lisez :* phosphates.
Page 323, *ligne* 7, *au lieu de* : une certaine, *lisez :* ainsi qu'une certaine.
Page 327, *ligne* 21, *au lieu de :* avec elles aussi, *lisez :* avec elles; aussi.
Page 334, *dernière ligne, au lieu de* : Zabanlosky, *lisez :* Zyboulski.

Le Gérant : G. MASSON.

30061. — Paris — Typ. Chamerot et Renouard, 19, rue des Saints-Pères.

JEAN-MARTIN CHARCOT

La mort de Charcot a eu ce retentissement universel et douloureux qui s'élève quand disparaît une grande intelligence.

Cette perte inattendue n'est pas seulement un deuil immense pour ceux qu'il avait groupés autour de lui, elle est de celles dont s'afflige non pas une seule école, ni même une seule nation, mais bien la science de tous les pays.

Également supérieur dans toutes les parties de l'art médical, de la clinique et de l'anatomie pathologique, professeur incomparable, Charcot s'était placé depuis de longues années à la tête de la médecine française, on peut dire de la médecine de notre époque.

Créateur de l'École de la Salpêtrière à laquelle il a donné le plus grand éclat, il étudia avec prédilection la pathologie nerveuse, dont il mérite d'être appelé le rénovateur, et il devint le chef incontesté des neuropathologistes modernes.

Mais à ces qualités fondamentales sur lesquelles repose sa renommée, Charcot en joignait d'autres plus délicates et plus rares. Psychologue profond, philosophe original, doué d'un merveilleux tempérament artistique, il jetait la lumière sur tous les sujets qu'il abordait et les marquait d'une empreinte personnelle.

Les qualités du cœur n'étaient pas moindres chez lui que celles de l'esprit : il aima profondément ses nombreux élèves, et fut en retour l'un des plus aimés parmi les chefs d'école.

C'est ainsi que Charcot arriva rapidement à conquérir cette grande notoriété qui faisait de lui une des illustrations de notre époque; et pendant toute sa longue carrière il sut maintenir sa réputation à ce niveau extraordinaire par la puissance de son intelligence et ses qualités géniales servies par une volonté inflexible et un travail sans relâche.

Tout concourait donc à faire de ce maître éminent l'une des figures les plus puissantes de la science contemporaine et ce jugement porté déjà par la presse scientifique du monde entier sera celui de la postérité.

Jean-Martin Charcot, né à Paris le 29 novembre 1825, commença ses études médicales en 1844. Nommé interne des hôpitaux en 1848, il se fit remarquer par ses tendances scientifiques et sa curiosité pour toutes les nouveautés qu'il appréciait déjà avec une sûreté de jugement extraordinaire. Il passa l'une de ses années d'internat à la Salpêtrière, y recueillit les éléments de sa thèse inaugurale, sut apprécier les ressources inépuisables entassées dans cet hospice et prit dès lors la résolution d'y revenir comme médecin.

Chef de clinique en 1853, médecin du Bureau central des hôpitaux en 1856, agrégé en 1860, Charcot fut nommé professeur d'anatomie pathologique à la Faculté de médecine de Paris en 1872, et, pendant les dix années qu'il occupa cette chaire, il montra les qualités d'un maître aussi remarquable par l'originalité de son enseignement que par son érudition.

Mais si les circonstances avaient mis Charcot à la tête de l'enseignement de l'anatomie pathologique, il n'abandonnait pas pour cela la voie qu'il s'était tracée dès le début. Depuis l'année 1852 qu'il avait passée comme interne à la Salpêtrière, il avait formé le projet d'exploiter cette mine, d'une richesse incomparable, formée par l'accumulation dans cet hospice de nombreux malades atteints d'affections chroniques de l'encéphale ou de la moelle; à partir de ce moment sa direction était trouvée et rien ne devait l'en faire dévier. Aussi, quand en 1862 il arriva comme médecin à la Salpêtrière, en com-

pagnie de Vulpian, son ami et son collaborateur, son premier soin fut de préparer la grande œuvre qu'il devait accomplir; et l'on vit alors les deux jeunes agrégés parcourir ensemble toutes les salles de cet immense asile, examiner toutes les malades, recueillir toutes les observations et constituer ainsi un dossier colossal qui devait se compléter graduellement par l'étude nécroscopique et histologique, ou par l'appoint précieux des recherches de laboratoire. Car tous deux, et la chose alors n'était pas sans péril, abandonnant les sentiers battus de la tradition où ils eussent pu facilement, et sans autant de labeur, conquérir les bonnes grâces et l'appui des maîtres du jour, s'engagèrent résolument dans la voie nouvelle des recherches scientifiques, ne négligeant aucun des moyens récents, en particulier les investigations microscopiques, pour éclairer et compléter la médecine clinique.

Ce travail énorme, patient, peut être considéré comme les fondations de l'édifice scientifique que l'on allait bientôt voir surgir. En effet, en 1866, Charcot commença à faire à la Salpêtrière des leçons théoriques et cliniques sur les maladies chroniques, les maladies des vieillards et les maladies du système nerveux, et chaque année il les continua, indépendamment de l'enseignement officiel de la Faculté.

En même temps il obtenait de l'administration la création de la consultation externe de la Salpêtrière où son nom, son autorité, le soin qu'il mettait dans ses examens attirèrent bientôt cette foule de malades venus de partout, qui donna plus tard à cette institution une physionomie si particulière.

C'est ainsi que s'éleva peu à peu, chaque jour apportant sa pierre à l'édifice, cette célèbre clinique de la Salpêtrière à laquelle il ne manqua plus bientôt que l'étiquette officielle. Aussi en 1882, la Faculté de médecine demanda-t-elle la création d'une chaire de clinique des maladies nerveuses, et Charcot, qui en était le fondateur, en devint le titulaire.

A partir de ce moment, le maître préparé pendant de longues années par l'étude et l'enseignement de toutes les parties de la médecine, ayant dirigé son esprit sur toutes les questions qui agitaient à ce moment le monde médical, se spécialisa définitivement, et se consacra uniquement à l'étude des

maladies nerveuses, C'est alors qu'il entreprit ces admirables recherches sur les localisations dans les centres nerveux et sur l'hystérie, qui forment les plus beaux joyaux de sa couronne scientifique.

Dans les travaux de Charcot sur la pathologie de la moelle épinière et particulièrement dans ceux qui sont relatifs aux *localisations spinales* on retrouve ce trait caractéristique, commun à toutes ses recherches, qu'il fait marcher du même pas la clinique, l'anatomie pathologique et la physiologie. Il s'applique à établir que la moelle épinière n'est pas un organe simple, mais qu'elle est formée par la connexion d'un certain nombre d'organes distincts, doués chacun de propriétés spéciales. Il en résulte que la lésion, ou la destruction isolée de chacun de ces organes s'accuse et se révèle pendant la vie par autant de syndromes dont l'existence permet de diagnostiquer la lésion exacte. C'est l'application à la pathologie d'une méthode qui paraît avoir tenté déjà les physiologistes, mais qui n'avait pas donné entre leurs mains les résultats que l'on pouvait en attendre.

C'est qu'en effet, si la moelle est constituée par des organes distincts, ceux-ci ne sont pas simplement juxtaposés, mais parfois au contraire si intimement enchevêtrés que le physiologiste ne peut, comme il le voudrait, limiter son expérimentation à l'un d'entre eux. Heureusement, ce que le physiologiste ne peut faire, la maladie l'effectue avec une précision extrême dans ces affections auxquelles Vulpian a si justement donné le nom de myélites systématiques. Charcot a de suite compris toute l'importance que l'on pouvait tirer de l'étude de ces localisations systématiques et c'est ainsi qu'il est arrivé à attribuer à presque chaque région de la moelle une fonction spéciale, ne laissant aux chercheurs à venir qu'une petite étendue de *terres inconnues* à explorer.

Pour ce qui est de la substance grise de la moelle épinière, il fait une distinction capitale entre les régions antérieures et les postérieures. Les *cornes antérieures* renferment les grandes cellules nerveuses motrices et ce sont celles-ci qui sont l'organe essentiel dont le rôle moteur et trophique s'est

trouvé nettement établi et généralisé dès 1869 par les travaux de Charcot et de ses élèves. Nettement, il établit que la cellule nerveuse motrice peut être affectée primitivement et que dans d'autres cas elle n'est atteinte que secondairement. Mais, quel que soit le mode suivant lequel elle est frappée, primitivement ou secondairement, suivant le mode aigu ou suivant le mode chronique, du moment que l'organe essentiel est altéré ou détruit, la manifestation morbide sera la même et les muscles, dans le domaine correspondant aux cellules nerveuses malades, souffriront dans leur nutrition, présenteront de la diminution de volume, de la multiplication des noyaux, de la dégénération graisseuse et finalement disparaîtront.

Ce rôle si net, si précis, des cornes antérieures de la substance grise de la moelle et de leur élément noble, la cellule nerveuse motrice, a été l'une des premières conquêtes de cette méthode toujours appliquée par Charcot dans ses recherches et qui consiste à resserrer son champ d'observation et à le limiter à un point spécial. C'est ainsi que furent conduites les premières études, d'abord sur la *paralysie spinale de l'enfance*, puis sur la *paralysie labio-glosso-laryngée* et l'*amyotrophie spinale protopathique*, la *sclérose latérale amyotrophique* qui aboutirent à cette conclusion que, dans la moelle épinière, les seules régions qui intéressent directement la nutrition des muscles sont les cornes grises antérieures, ou plus explicitement les grandes cellules nerveuses qu'elles renferment.

Les connaissances acquises sur les *cornes postérieures* sont moins précises, mais cependant on sait déjà le rôle que joue dans la production de l'anesthésie leur altération ou leur destruction. On sait aussi que les *faisceaux de Goll* peuvent être lésés isolément, sans que cependant on soit encore arrivé à fixer l'ensemble symptomatique qui répond à cette lésion. Par contre, un pas essentiel et d'une grande importance pour l'histoire de l'ataxie locomotrice progressive est fait, par la découverte de Charcot et de M. Pierret, que c'est dans les zones radiculaires postérieures que se trouve le substratum anatomique essentiel du tabes.

Les *faisceaux latéraux* (faisceaux pyramidaux de Flechsig) sont le siège d'une sclérose systématique, symétriquement

développée des deux côtés de la moelle, dans la *sclérose latérale amyotrophique*, maladie qui atteint tout le système moteur : fibres et cellules motrices, non seulement spinales, mais parfois aussi cérébrales. Cette affection, à laquelle on a donné le nom de *maladie de Charcot*, a été décrite tout entière, anatomiquement et cliniquement, par l'illustre maître de la Salpêtrière.

En dehors de cette sclérose primitive, les faisceaux latéraux peuvent être, consécutivement aux lésions cérébrales, le siège d'une sclérose descendante secondaire d'un seul côté de la moelle. La contracture des muscles correspondants est la caractéristique symptomatique de cette lésion scléreuse des faisceaux latéraux.

Quant aux *faisceaux de Türck,* leur pathologie se confond en général avec celle des faisceaux latéraux.

Telle est, rapidement résumée, l'œuvre de Charcot en ce qui concerne les localisations dans les maladies de la moelle. Ce sont ces données générales, acquises méthodiquement, progressivement, anatomiquement dirons-nous, qui ont servi de base à la constitution actuelle de la pathologie de la moelle, aujourd'hui si solidement assise, qu'on croirait que ces études sont déjà fort anciennes, tandis qu'en réalité elles ne remontent qu'à un quart de siècle.

L'une des découvertes les plus importantes due au génie d'observation de Charcot est l'affection si originale connue actuellement sous la dénomination de *sclérose en plaques disséminées* (*induration multiloculaire du cerveau et de la moelle épinière*)[1]. Déjà Cruveilhier ainsi que Carswell avaient trouvé à l'autopsie de certains malades des lésions curieuses, disposées sous forme d'îlots tout le long de l'axe cérébro-spinal ; mais il ne s'agissait là que d'une trouvaille

1. Nous croyons devoir reproduire ici l'appréciation de Meredith Clymer sur ce point : « To Dr Charcot unquestionably belongs the credit of distinguishing this affection from other paralytic disorders, and notably from paralysis agitans, of recognizing its pathological individuality, and tracing its clinical history. He has done fort it what Chomel and Louis did for typhoid fever when they established it as a distinct species of continued fever, characterized by a definite group of symptoms. » (*Notes on the physiology and pathology of the nervous system with reference to clinical medecine.* — New-York, 1870).

d'autopsie et bien téméraire aurait été le clinicien qui se serait fait fort de reconnaître l'existence de cette lésion sur le vivant. On confondait alors dans un même chapitre nosologique toutes les affections avec tremblement, non que l'on n'aperçût pas les grandes dissemblances qui séparaient les différents cas, mais parce que l'on manquait du fil conducteur qui permettait de s'engager dans ce dédale.

C'est principalement avec la paralysie agitante que la sclérose en plaques était alors confondue. Voici comment procéda le grand clinicien pour arriver à différencier ces deux affections.

Il établit d'abord qu'au point de vue de l'anatomie pathologique la différence était absolue. Tandis que la sclérose en plaques présentait des lésions grossières, multiples, constantes, appréciables à l'œil nu, la paralysie agitante n'avait pas, quant à présent, de lésions qui lui fussent propres, comme il résultait d'un examen histologique très complet pratiqué dans deux cas.

Au point de vue clinique, il opposa, avec non moins de bonheur, le tableau symptomatique de la paralysie agitante à celui de la sclérose en plaques.

Le tremblement de la paralysie agitante est incessant, monotone, d'un rythme que ne modifient que légèrement les impressions morales ou les états de mouvement ou de repos. En outre, la face, la tête, le cou restent indemnes. Le regard, comme du reste l'expression de toute la face, reste fixe, mais il n'y a pas de nystagmus. La parole devient difficile et paraît exiger un effort considérable. Il se produit une raideur générale du tronc et des membres, une attitude toute spéciale; les mains présentent les attributs du rhumatisme noueux; le repos est insupportable aux malades qui sont généralement tourmentés par une sensation pénible de chaleur alors que le thermomètre n'accuse chez eux aucune élévation de température.

Dans la sclérose en plaques disséminées, Charcot met en relief cette particularité que le tremblement ne se produit qu'à l'occasion de mouvements intentionnels, et qu'il affecte tout aussi bien la tête que les membres. Ceux-ci peuvent de-

venir le siège de paralysie avec contracture permanente. On observe un embarras tout spécial de la parole, souvent des troubles oculaires, du nystagmus, de l'amblyopie, de l'atrophie de la papille, des attaques apoplectiformes ou épileptiformes, parfois des crises gastralgiques avec vomissements, des douleurs fulgurantes, etc.

De sorte qu'en opposant ces deux tableaux symptomatiques Charcot arriva avec une grande précision à établir les règles cliniques qui permirent dès lors de distinguer la paralysie agitante et la sclérose en plaques que l'on avait jusqu'alors confondues.

Mais ce n'est là que le gros de l'œuvre, et Charcot s'occupa bientôt de la compléter par l'étude des anomalies et celle du diagnostic des formes frustes de la sclérose en plaques. C'est qu'à côté des formes complètes, présentant tout l'appareil si original des symptômes spinaux, bulbaires et cérébraux qui la caractérisent et qui la firent bientôt diagnostiquer par tous les médecins, la sclérose en plaques peut présenter des formes imparfaites, frustes, et le tableau clinique peut se trouver réduit à la seule contracture des membres inférieurs. Sous cette forme, ainsi que le fit connaître Charcot, la sclérose en plaques est loin d'être rare, mais elle est souvent d'un diagnostic peu facile, et un certain nombre des cas que l'on désigne encore vaguement sous la dénomination de myélite chronique, ou de myélite transverse, lui appartiennent. C'est alors qu'il convient de se livrer à une recherche minutieuse des symptômes dits céphaliques, tels que le nystagmus, la diplopie, l'atrophie commençante de la papille, l'embarras de la parole, les attaques apoplectiformes, les troubles spéciaux de l'intelligence, car la constatation de quelques-uns de ces signes peut être décisive et permettre de reconnaître une forme fruste de la sclérose en plaques.

Plus tard encore, Charcot s'attacha à séparer la sclérose en plaques des autres maladies avec tremblement, et en particulier il démontra que l'hystérie pouvait donner lieu à un ensemble d'accidents simulant à s'y méprendre l'induration multiloculaire. C'est là du reste un point de diagnostic d'autant plus difficile que l'hystérie coexiste parfaitement avec

la sclérose en plaques et vient souvent mélanger ses symptômes propres à ceux de la maladie organique.

C'est en 1868 que Charcot commença la divulgation de ses recherches sur la sclérose en plaques et, jusque dans ces derniers temps, cette maladie, qu'il a lui seul édifiée, au moins dans ses grandes lignes, n'a pas cessé d'être l'objet de sa prédilection, et l'on peut étudier ici la méthode qui dirigeait le nosologiste dans ses recherches. C'est d'abord la sclérose en plaques classique, complète, schématique dirons-nous, qu'il fait connaître à ses élèves, et ce n'est que plus tard, quand l'autonomie de cette affection est bien établie, quand elle est bien connue dans ses principaux caractères, qu'il montre que le sujet n'est pas aussi simple qu'on pourrait le croire, que le clinicien peut rencontrer des difficultés considérables, parfois insurmontables ; qu'il existe des cas frustes, de beaucoup les plus nombreux ; que cette maladie peut être simulée par l'hystérie ; en un mot, que la sclérose en plaques est souvent l'un des problèmes les plus ardus qui se présentent en clinique. Aller du simple au composé, figurer la maladie tout d'abord par une sorte de schéma, établir la charpente de l'édifice avant de s'occuper des détails qui au début seront volontairement laissés dans l'ombre, telle a été la marche suivie avec une grande sûreté d'exécution par le médecin de la Salpêtrière.

Les premières études de Charcot sur l'ataxie locomotrice progressive ne furent d'abord que la confirmation, avec quelques détails nouveaux, des données anatomiques que l'on commençait à connaître sur la maladie de Duchenne de Boulogne ; mais l'étude clinique des ataxiques ne devait pas tarder à fournir à l'observateur attentif l'occasion d'une de ses plus belles découvertes cliniques : je veux parler des *arthropathies tabétiques* et des *fractures spontanées* qui se produisent parfois au cours de l'ataxie locomotrice. Nous avons assisté à cette découverte et nous pouvons témoigner combien est incompréhensible cette sorte d'aveuglement qui empêche de voir ce qui n'est pas encore décrit. Nombreux en effet étaient les cas d'arthropathies dans les divers services

de la Salpêtrière, dans les hôpitaux de Paris, et l'on peut ajouter dans les hôpitaux de l'étranger, sans que l'attention des médecins pût se fixer sur cette manifestation si singulière de la lésion spinale. Charcot signala le début brusque, marqué par la tuméfaction générale du membre, l'altération rapide des surfaces et du squelette de l'articulation, se traduisant en quelques jours par des frottements et des craquements osseux. Il fit voir le lien qui rattache ce désordre profond à la lésion spinale qui souvent n'est encore que peu accusée, car c'est surtout au début du tabes dorsal que se développent les arthropathies spinales. Elles surviennent généralement sans aucune cause provocatrice, sans traumatisme, sans qu'on puisse non plus invoquer la distension des ligaments et des capsules articulaires sous l'influence de la démarche maladroite particulière à ces malades, puisqu'elles peuvent se développer soit tout à fait à la période initiale, alors qu'il n'existe pas d'incoordination, soit encore chez des sujets complètement alités.

Anatomiquement les lésions articulaires sont parfois si considérables qu'elles paraissent tout à fait hors de proportion avec le temps si court qui a suffi à la lésion pour se développer, aussi bien qu'avec l'absence de phénomènes douloureux et un certain degré de conservation des mouvements.

Quoiqu'il paraisse bien établi et tout à fait hors de discussion que l'arthropathie tabétique se développe en conséquence d'une lésion spinale, l'anatomie pathologique n'a pu encore la décrire d'une manière précise, et si dans certains cas on a trouvé une modification de la substance grise dans la région de la moelle correspondant à la jointure malade, le fait n'est pas constant et rend nécessaires de nouvelles investigations.

Il est à remarquer que dans l'arthropathie spinale des ataxiques la lésion ne reste pas limitée à la surface articulaire, mais qu'elle atteint profondément le squelette, détruisant parfois complètement et faisant entièrement disparaître l'extrémité articulaire des os. Ce fait doit être rapproché de l'observation, déjà faite par Weir Mitchell, de la fragilité des

os des membres inférieurs chez les ataxiques et de la production chez ces malades de fractures se produisant spontanément ou sous l'influence des causes les plus banales. Charcot a cité plusieurs cas du même genre et il a contrôlé que, parmi les exemples qui se trouvent décrits dans la littérature médicale, on peut parfois retrouver les signes de l'ataxie locomotrice, en particulier sous la forme de douleurs fulgurantes caractéristiques; il a montré que ces faits de fractures spontanées dans le tabes dorsal ne sont que l'une des modalités des troubles trophiques périphériques qui se produisent si fréquemment sous l'influence d'une lésion spinale.

Voilà encore tout un chapitre important dans la pathologie des articulations et du squelette qui est dû aux recherches de Charcot. Avant lui, on eût vainement cherché dans les musées de la France ou de l'étranger une pièce anatomique se rapportant aux arthropathies tabétiques, et cependant il ne s'agit pas d'une rareté puisqu'en bien peu de temps il a pu en donner de beaux spécimens au musée Dupuytren à Paris; à Londres, au musée du Collège des chirurgiens et à celui de l'hôpital Saint-Thomas; à Manchester, au musée d'Owen's College. Aussi les médecins anglais, considérant que l'altération des os et des jointures décrite par Charcot dans l'ataxie locomotrice constitue une forme pathologique bien distincte, ont-ils proposé en 1882 de lui donner le nom de *Charcot's joint disease* sous lequel elle est connue depuis lors en Angleterre.

Ce n'est pas d'ailleurs le seul trouble trophique du squelette qu'il ait étudié et on lui doit d'avoir précisé les caractères cliniques et anatomiques des arthropathies qui se développent du côté paralysé chez certains hémiplégiques.

Nous ne pouvons insister ici sur toutes les affections médullaires qui ont fait l'objet des recherches de Charcot; il n'y en a pas à l'étude desquelles il n'ait apporté une contribution. Nous signalerons seulement ses leçons toujours classiques sur la compression de la moelle, ses travaux sur les lésions des myélites aiguës, sur les rapports mutuels des

diverses amyotrophies spinales, sur la théorie réflexe des atrophies musculaires consécutives aux arthropathies.

Il apporta d'ailleurs dans cette question des amyotrophies ses qualités habituelles de grande clarté et il simplifia d'une manière fort heureuse l'histoire des *atrophies myopathiques* au moment où elle menaçait singulièrement de s'obscurcir.

Et dans ces dernières années, lorsque des recherches, faites d'abord à l'étranger, eurent donné droit de cité à la syringomyélie dans la clinique nerveuse, Charcot, toujours à l'affût des nouveautés scientifiques, toujours prêt à faire profiter son auditoire des acquisitions récentes, alors même qu'elles ne sortaient point de la Salpêtrière, donnant ainsi le témoignage de cette largeur de vues qui excluait tout parti pris d'école, étudia dans ses leçons la *syringomyélie*, classa d'une façon lumineuse les symptômes et les types cliniques de cette affection, décrivit l'arthropathie dans le cours de cette maladie, et montra enfin les rapports de la syringomyélie avec la maladie de Morvan.

Les recherches de Charcot sur les *localisations cérébrales* peuvent être considérées comme une des parties fondamentales de son œuvre. On avait, avant lui, tenté de résoudre ce problème physiologique par la méthode expérimentale et, malgré des résultats fort importants, obtenus de la sorte, les contradictions étaient assez nombreuses pour qu'on pût encore mettre en doute la réalité même de ces localisations. Charcot comprit qu'il fallait aborder le problème par une autre voie et que seule l'observation du cerveau humain et de ses désordres morbides était capable de fournir des arguments décisifs et de faire la preuve des renseignements donnés par les recherches des physiologistes. En un mot il employa pour cette étude la méthode anatomo-clinique qui a toujours donné entre ses mains de si brillants résultats et dont il fit là une des plus belles applications.

Rassemblant un grand nombre d'observations cliniques et anatomiques, rejetant avec soin tous les faits douteux et incomplets, il parvint à démontrer avec certitude que l'hémisphère cérébral, de même que la moelle épinière, n'est pas un

organe homogène au point de vue physiologique, mais bien une fédération d'organes, fonctionnellement distincts. Et du même coup il établit les bases du diagnostic régional des lésions cérébrales, ce but idéal, disait-il, vers lequel doivent tendre tous les efforts du clinicien.

Dans une série de leçons et de mémoires qu'il publia seul ou en collaboration avec ses élèves, notamment avec M. Pitres, il fixa la *topographie de la zone motrice corticale*, montrant par une critique minutieuse des observations que toute lésion intéressant cette zone produit des troubles moteurs, alors que toute lésion qui la respecte reste latente cliniquement au point de vue de la motilité.

Dans cette zone motrice elle-même il précisa les diverses localisations motrices des membres, de la face, de la langue.

Enfin il établit que les lésions irritatives provoquent en général l'épilepsie partielle, cette épilepsie à laquelle il donna le nom devenu classique d'*épilepsie jacksonnienne*, tandis que les altérations destructives entraînent des paralysies permanentes auxquelles succèdent les dégénérations descendantes de la moelle et les contractures secondaires.

Ces mêmes phénomènes de dégénération descendante et de contracture secondaire se produisent, d'ailleurs, toutes les fois que les conducteurs de la motilité sont détruits dans le cours de leur trajet de l'écorce à la moelle. C'est ainsi, et toujours par la même méthode, qu'il put déterminer le trajet intra-cérébral du grand système de conduction motrice connu sous le nom de faisceau pyramidal et établir en particulier la signification fonctionnelle des différentes parties de la capsule interne, cette région si intéressante où sont concentrés dans un étroit espace tant de conducteurs nerveux importants.

Cette étude de la capsule interne lui permit de distinguer sa portion exclusivement sensitive, située à la partie la plus postérieure, et de déterminer ce qu'il appela le carrefour sensitif, dont la lésion produit l'*hémianesthésie sensitivo-sensorielle* ou *hémianesthésie cérébrale*, avec amblyopie croisée.

C'est aussi à l'aide des mêmes données qu'il put localiser, au voisinage du même point, la lésion qui entraîne l'*hémi-*

chorée, symptôme qui, par cette raison même, est fréquemment associé avec l'hémianesthésie cérébrale.

Une variété de cette chorée symptomatique est l'*athétose* décrite par Hammond, mais qu'on ne peut considérer avec cet auteur comme une espèce morbide autonome.

Dans cette étude des localisations cérébrales une mention particulière doit être faite des recherches de Charcot sur l'*aphasie*, recherches qui sont consignées dans ses leçons ou dans les travaux faits sous son inspiration par plusieurs de ses élèves. Servi par ses admirables qualités de clarté et de précision, Charcot porta vraiment la lumière dans ce sujet éminemment délicat et complexe. Analysant toutes les opérations intellectuelles qui concourent à l'expression de la pensée, toutes les phases par lesquelles passe le développement du langage, montrant la prédominance, variable suivant les sujets, des mémoires motrice, visuelle ou auditive, il schématisa de la manière la plus heureuse cette fonction compliquée du langage humain et le mécanisme des désordres qui peuvent l'atteindre.

Postérieurement à ces recherches, l'histoire de l'aphasie est entrée dans une phase nouvelle; à l'étude de l'aphasie corticale on a ajouté celle de l'aphasie sous-corticale qui est loin d'ailleurs d'être encore élucidée. Mais il n'en reste pas moins que l'intervention de Charcot a fait époque dans l'histoire de l'aphasie et que, si l'on a pu ajouter à son œuvre, on n'en a pas ébranlé les bases.

En dehors de ces travaux considérables sur les localisations cérébrales, il publia encore sur la pathologie de l'encéphale nombre de mémoires du plus haut intérêt et qui sont restés classiques.

En commun avec M. Bouchard, en 1866, il découvrit les *anévrysmes miliaires* des artères cérébrales et leur rôle dans la pathogénie de l'hémorrhagie de l'encéphale. Ces anévrysmes, qui ne sont en quelque sorte que l'expression la plus accentuée d'une altération presque générale du système artériel du cerveau, se rencontrent non seulement dans les parties voisines du foyer hémorrhagique, mais aussi dans les parties éloignées,

parfois même aussi chez des individus n'ayant présenté aucun trouble cérébral et dont le cerveau n'est le siège d'aucune extravasation sanguine. Les détails de leur structure montrent du reste que leur formation est de beaucoup antérieure à l'ictus apoplectique : elle prépare de longue date l'hémorrhagie cérébrale.

Étudiant le *ramollissement cérébral* dans un travail fait en collaboration avec Cotard, et dans des recherches consignées dans les thèses de Poumeau et de Proust, il établit, par l'analyse des symptômes et des lésions microscopiques, les différences qui le séparent de l'encéphalite. Il porta ainsi le dernier coup à la vieille doctrine du ramollissement inflammatoire et acheva de démontrer que cette lésion cérébrale résulte d'un trouble circulatoire et de l'altération de la nutrition produite par l'oblitération vasculaire. Incidemment il attira l'attention sur une variété de ramollissement résultant d'une thrombose artérielle spontanée, par inopexie, chez les cancéreux.

Dans ces lésions hémorrhagiques ou nécrobiotiques de l'encéphale, il étudia particulièrement un symptôme intéressant : l'*eschare fessière de formation rapide*. Il montra qu'il s'agissait là d'un trouble trophique, dans le développement duquel l'influence du décubitus n'a qu'une part secondaire. Il fit voir aussi que l'apparition de ce signe est du plus fâcheux augure et que sa valeur pronostique est d'autant plus précieuse qu'il se montre alors même que les autres symptômes ne semblent pas annoncer une lésion grave et une terminaison fatale. Enfin il fit remarquer que cette eschare peut encore fournir des renseignements utiles pour le diagnostic : elle siège sur la fesse, tandis que celle qui résulte, par un mécanisme analogue, de lésions spinales, est médiane et siège au sacrum.

Disons encore que les recherches de Charcot sur la *thermométrie* dans les affections encéphaliques fournissent des données intéressantes sur le rôle du système nerveux dans la calorification. Au point de vue du pronostic, l'élévation brusque

de la température centrale annonce, avant les premiers phénomènes agoniques, une issue fatale.

Nous ne signalerons dans les leçons de Charcot sur la *paralysie générale*, que ce qui est relatif aux rapports de cette maladie avec la syphilis. Tout en reconnaissant le rôle incontestable que joue cette dernière affection dans l'étiologie de la méningo-encéphalite diffuse, il sut se garder de toute exagération et se refusa toujours à admettre que la paralysie générale ne fût qu'une simple manifestation, une simple dépendance de la syphilis, et il protesta énergiquement contre les excès thérapeutiques dont sont parfois victimes les paralytiques entachés de syphilis.

Charcot s'est occupé non seulement de la paralysie générale, mais encore de divers sujets d'*aliénation mentale*. Il s'était fait la réputation d'un aliéniste pénétrant, aussi avait-on fréquemment recours à sa grande expérience dans les questions délicates que soulève la pratique civile ou la médecine légale.

Parmi ses travaux afférant à l'aliénation mentale, nous signalerons particulièrement l'étude des troubles psychiques des sujets atteints de tics convulsifs, tels que l'écholalie, la coprolalie, etc., ainsi que les mémoires publiés en collaboration avec M. Magnan sur certains syndromes observés chez des dégénérés héréditaires, tels que les perversions sexuelles, l'onomatomanie, la folie du doute, celle du toucher, etc.

Lorsqu'on considère le vague des classifications actuelles qui ont cours en aliénation mentale, et les résultats lumineux des travaux de ce maître éminent dans le domaine de l'hystérie, hier encore si confuse et si obscure, on se prend à regretter que son activité ne se soit pas attachée plus longtemps à l'étude des troubles de l'intelligence et des maladies de l'entendement, et n'ait pas mis, ici comme ailleurs, de l'ordre là où l'on ne trouve aujourd'hui encore que chaos et confusion.

De toutes les œuvres accomplies par Charcot dans le vaste domaine de la pathologie nerveuse, ce sont les recher-

ches qu'il a faites sur l'*hystérie* qui ont le plus contribué à étendre sa popularité au delà même du public médical, et qui lui ont aussi attiré le plus grand nombre de détracteurs. Détailler la part qu'il a prise à l'histoire de cette névrose, serait en faire une description complète, car il n'est aucun ordre de symptômes dont il n'ait fait une étude approfondie. Là encore, il procéda suivant la méthode qui lui était familière. Il s'attache, en premier lieu, à décrire avec le plus grand soin et dans le plus grand détail quelque épisode facile à isoler, puis, successivement, il étudie les faits les plus frappants; enfin, s'appuyant sur cette base solide, il y rattache par la suite les phénomènes atténués, plus obscurs ou complexes.

Il aborda tout d'abord l'étude de la *grande attaque* d'hystérie. Admirablement secondé par le talent clinique et artistique de son élève, P. Richer, il en publia une description qui n'a jamais été surpassée, et qui est accompagnée de gravures aussi remarquables par la vérité que par l'exécution. Il fit voir que, dans les cas complets, la grande attaque se déroule d'une façon méthodique, parcourant une série de phases qu'il systématisa : après l'aura, l'attaque débute par une période épileptoïde comprenant les trois phases tonique, clonique et résolutive; puis vient la période de clownisme, avec ses phases de contorsions et de grands mouvements, suivie elle-même par la période des attitudes passionnelles; enfin, une phase de délire termine l'attaque.

Mais à côté de la grande attaque, il en est d'autres plus fréquentes, qui sont moins complexes, et méritent le nom de *petites attaques*. Il y a des cas dégradés et frustes, il y a des cas compliqués : en d'autres termes, la grande attaque peut se modifier, soit par extension ou prédominance d'une de ses périodes, les autres restant normales ou s'effaçant plus ou moins, soit par immixtion d'éléments étrangers. A ces modifications de l'attaque convulsive se rattachent ainsi, par une série d'intermédiaires, des phénomènes qui en sont les équivalents, tels que le somnambulisme hystérique, l'attaque de sommeil.

Charcot s'attache aussi à montrer que les attaques ne

sont pas tout dans l'hystérie, et que cette névrose comporte encore en dehors d'elles un nombre presque infini de symptômes. Il étudia particulièrement les *stigmates hystériques*, les *anesthésies*, dont il fit connaître la distribution segmentaire, si curieuse et si utile pour le diagnostic. Avec l'aide de MM. Landolt et Parinaud, il décrivit les *troubles de la vision*, dont la valeur séméiologique est considérable. Il découvrit la *diathèse de contracture*, l'*hémispasme*, l'*action d'arrêt* qu'exerce sur l'attaque la pression forte des zones hystérogènes ovariennes. On lui doit d'avoir fait connaître les phénomènes curieux de l'*astasie-abasie*, de la *chorée rythmée*, du *mutisme hystérique*. Il signala dans cette névrose l'existence de troubles trophiques, l'*atrophie musculaire*, l'*œdème bleu*, montrant ainsi qu'un trouble purement dynamique peut entraîner des effets analogues à ceux des lésions matérielles du système nerveux. Il étudia enfin les modifications de l'état général et de la nutrition, et notamment les accidents singuliers de l'*ischurie hystérique*.

Rappelons aussi la part qu'il a prise à l'étude des phénomènes de la *métalloscopie* et de l'action des *œsthésiogènes :* c'est après avoir vérifié bon nombre de faits annoncés par Burq, qu'il provoqua la nomination d'une commission à la Société de biologie pour les examiner. Au cours des travaux de cette commission, fut découvert l'important *phénomène du transfert*. Plus tard, Charcot décrivit pour la première fois les oscillations consécutives qui s'observent à la suite du transfert. C'est à cette époque qu'il fit de l'*hystérie masculine* une étude véritablement remarquable.

A mesure qu'il poussait plus avant l'étude des symptômes hystériques, et qu'il démontrait la multiplicité des manifestations de la névrose, le caractère protéiforme de ses aspects cliniques, il était amené à envisager le problème diagnostique infiniment varié qui se pose bien souvent en présence des malades. Aussi s'attacha-t-il à en montrer les difficultés, qui résultent d'abord de ce fait que l'hystérie est, selon son expression, la grande simulatrice des affections organiques du système nerveux; qu'il n'est, pour ainsi dire, pas d'affection nerveuse dont elle ne puisse, dans telle circonstance donnée,

prendre le masque; et ensuite de cet autre fait que l'hystérie, bien souvent, se surajoute aux autres affections nerveuses, de manière à constituer en clinique des états hybrides, dans lesquels il est parfois difficile de reconnaître la part de la névrose et celle de l'autre affection.

Tandis qu'il poursuivait patiemment et sans relâche l'étude clinique détaillée des symptômes de l'hystérie, il ne perdait pas de vue le côté qui intéresse plutôt le pathologiste que le praticien, et il s'efforçait de pénétrer les causes et la nature de la maladie. On lui doit d'avoir bien mis en relief le rôle que joue l'hérédité névropathique dans le développement de l'hystérie, puis d'avoir observé l'*hystéro-traumatisme*, expliqué le rôle joué par le traumatisme, et d'avoir fait rentrer dans le vaste cadre de l'hystérie les faits décrits à l'étranger comme un état morbide spécial, sous le nom de névrose traumatique.

Dans ces dernières années, il avait étudié l'influence des intoxications diverses en tant qu'agents provocateurs de l'hystérie, s'efforçant de montrer que la grande névrose est toujours la même, quelles que soient les conditions variées au milieu desquelles elle apparaît.

La question de la nature de l'hystérie faisait l'objet de ses dernières préoccupations. Déjà, à propos de l'hystéro-traumatisme, il avait fait ressortir le rôle capital que joue l'état mental dans la constitution des accidents; il avait insisté sur la phase de méditation qui précède leur apparition, et pendant laquelle le sujet crée sa maladie par une sorte d'auto-suggestion. Généralisant, plus tard, ces données, il était en train, quand la mort l'a surpris, d'édifier la théorie de l'origine psychique de toutes les manifestations hystériques.

Ces vues pathogéniques ne devaient d'ailleurs pas rester pour lui dans le domaine purement spéculatif. Il s'efforçait toujours d'en tirer des applications cliniques et même thérapeutiques. Car si la direction de ses études l'a souvent éloigné des études thérapeutiques, pour l'hystérie du moins il s'est efforcé d'établir un traitement rationnel, et précisément c'est la psychothérapie qui est la base de ce traitement. L'isolement, dont il fit voir tous les avantages, soustrait le malade à

son milieu habituel dans lequel se sont développés les accidents. La suggestion enfin, par tous les moyens, mais surtout par les plus simples et à l'état de veille, peut faire disparaître nombre de phénomènes hystériques. Mais c'est là qu'il importe de connaître le mécanisme psychique qui a présidé à leur genèse, car connaître ce mécanisme c'est posséder du même coup la formule efficace pour guérir les accidents hystériques.

Les travaux de Charcot sur l'*hypnotisme*, qui lui ont attiré tant d'attaques, et de la part de personnes étrangères à la médecine, et même de la part de certains médecins, sont cependant empreints d'un cachet de rigueur scientifique qui jusqu'alors avait fait bien souvent défaut aux recherches de ce genre. Il a lui-même caractérisé dans son Exposé de titres scientifiques la méthode qu'il a suivie : « Au lieu de se laisser aller à la poursuite de l'inattendu, de l'étrange, il convient quant à présent de s'attacher à saisir les signes cliniques, les caractères physiologiques facilement appréciables des divers états et phénomènes nerveux produits ; de se renfermer d'abord dans l'examen des faits les plus simples, les plus constants, de ceux dont la réalité objective est le plus facile à mettre en évidence ; de négliger même systématiquement, du moins à titre provisoire, ceux d'une appréciation beaucoup plus délicate, qui pour le moment ne paraissent se rattacher par aucun lien saisissable aux faits physiologiques connus. »

Ses recherches sur l'hypnotisme datent de 1878 ; à cause de la défaveur que cet ordre de recherches rencontrait dans un certain public, il ne leur donna pas toute l'extension qu'on en pouvait attendre ; elles ne forment qu'une partie bien restreinte de son œuvre immense. Mais sur ce terrain aussi il apporta l'ordre dans ce qui n'était que désordre. Il isola trois types fondamentaux auxquels peut être ramenée toute la symptomatologie de l'hypnotisme : l'état cataleptique, l'état léthargique dont un des phénomènes essentiels est l'hyperexcitabilité neuro-musculaire qu'il découvrit, enfin l'état de somnambulisme provoqué. En traçant de ces trois types une description méthodique et en schématisant ainsi l'hypnotisme, il ne manqua pas d'ailleurs de faire observer qu'il com-

porte aussi bien des variétés, des formes frustes, des états mixtes.

Il nous resterait encore à citer une foule de travaux intéressants dus à Charcot et concernant la pathologie nerveuse, tels que ceux sur les lésions des nerfs dans la *paralysie diphtéritique* et dans le *zona*, sur les *troubles trophiques consécutifs aux lésions des nerfs périphériques*, sur les *vertiges laryngé* et *auriculaire*, sur la *migraine ophtalmique*, la *cachexie pachydermique*, le *pouls lent permanent*, la *maladie de Basedow* dont il enrichit la symptomatologie de plusieurs signes intéressants, parmi lesquels il convient de citer le *tremblement* et la *paraplégie*.

Mais nous devons nous arrêter dans cette revue de ses travaux sur la pathologie nerveuse, d'autant plus qu'il nous reste à mentionner d'autres parties de son œuvre, suffisantes amplement pour illustrer un savant, et qui sont étrangères au système nerveux.

Ce n'est pas seulement, en effet, dans le domaine de la pathologie nerveuse que Charcot s'est signalé par des travaux dignes de lui assurer à jamais un nom illustre. On peut dire que son activité scientifique s'est portée sur toutes les branches de la médecine et que partout son intervention s'est montrée féconde. Sans doute la pathologie nerveuse forme la partie importante de son œuvre, mais il ne s'y est point confiné dès l'abord et il ne s'est en quelque sorte spécialisé dans cette partie de l'art médical qu'après avoir exploré le champ de la pathologie tout entière et récolté partout le succès. Réunis récemment, tous ces travaux forment à eux seuls plusieurs volumes qui resteront.

Sa thèse inaugurale renferme une description du *rhumatisme noueux* qui n'a jamais été surpassée. Il a enrichi l'histoire de la *goutte* d'une foule de détails intéressants, soit dans les recherches microscopiques qu'il entreprit avec M. Cornil sur les lésions de cette affection, soit dans les annotations qu'il écrivit pour la traduction française du traité de Garrod, soit dans un travail qu'il fit sur les rapports de la goutte et du

saturnisme. Ses leçons sur les *maladies des vieillards* eurent un très grand et très légitime succès.

Il écrivit dans la pathologie de Requin des articles didactiques sur la *fièvre typhoïde*, le *typhus*, la *peste* et la *fièvre jaune*. Il étudia les *complications laryngées de la fièvre typhoïde*, la *variole fœtale*, l'*ictère grave*, le *purpura*, la *leucocythémie*, la *maladie d'Addison*, la *carcinose miliaire aiguë*, les *lymphangites cancéreuses*, les *kystes hydatiques*. Il publia toute une série de faits intéressants qui ont vulgarisé en France la connaissance des *thromboses vasculaires*, des *embolies*, de l'*endocardite ulcéreuse*, des *concrétions sanguines du cœur*. Il fut l'un des médecins contemporains qui ont le plus contribué à introduire dans la clinique les investigations thermométriques. On lui doit la découverte des cristaux auxquels on a donné le nom de *cristaux de Charcot;* on lui doit aussi la description de ce curieux syndrome qui constitue la *claudication intermittente.*

Dans le domaine des maladies respiratoires, Charcot a fait une étude fort intéressante de la *pneumonie des vieillards* et décrit une forme nouvelle : la pneumonie abortive. On lui doit une contribution fort importante à l'histoire des *broncho-pneumonies aiguës;* il montra que l'élément anatomique fondamental en est constitué par le nodule péri-bronchique et il a laissé une conception tout à fait originale du processus de ces lésions.

On n'a guère ajouté aux descriptions qu'il a faites des différentes variétés de *pneumonies chroniques*, soit dans sa thèse d'agrégation de 1860, soit dans les leçons et les mémoires qu'il a publiés depuis sur ce sujet. Ces travaux se signalent surtout par une classification des pneumonies chroniques qui repose sur la base solide de l'anatomie topographique, par la description d'une forme nouvelle de pneumonies chroniques, la forme ulcéreuse, et par l'étude expérimentale des *pneumonokonioses.*

Ses recherches sur la *tuberculose pulmonaire* ont contribué à démontrer que le tubercule des auteurs résulte de l'agglomération de follicules tuberculeux ou tubercules élémen-

taires. Guidé par son principe si fécond de s'adresser à la *topographie microscopique* des organes pour étudier leurs lésions, il fut amené à faire du nodule tuberculeux péribronchique l'élément essentiel des lésions de la phtisie pulmonaire et à prouver que cet élément existe toujours dans les *pneumonies caséeuses*, apportant ainsi pour une part importante sa contribution à la doctrine aujourd'hui définitivement victorieuse de l'*unité de la phtisie*.

Les affections du foie, des voies biliaires et des reins ont été de sa part l'objet de travaux de première valeur. Ses leçons sur ces sujets sont des modèles de talent didactique; elles renferment en outre le résumé des recherches originales qu'il entreprit sur divers points spéciaux de leur histoire et dont plusieurs ont été faites avec son élève M. Gombault. Sa classification des *cirrhoses hépatiques et rénales*, remaniée dans ces derniers temps, a marqué un grand progrès dans l'étude de ces questions. Les schémas qu'il a tracés des cirrhoses du foie sont d'une admirable clarté. Là, comme dans tous les sujets qu'il a abordés, il a déployé ses merveilleuses qualités de clinicien, d'expérimentateur, d'anatomo-pathologiste et de professeur : on retrouve encore ici la sagacité des observations, l'abondance et la netteté des détails, le choix et le groupement judicieux des arguments propres à entraîner la conviction, l'exposition méthodique et lumineuse des faits et des théories qui en découlent.

Ses descriptions de la *lithiase biliaire* sont demeurées classiques. Ses expériences sur la ligature du canal cholédoque et de l'uretère, pratiquées suivant les procédés alors en usage, c'est-à-dire sans antisepsie, ont révélé des faits fort importants pour l'étude des cirrhoses hépatiques et rénales. Celles qu'il a faites sur la production de la *néphrite saturnine* constituent l'un des exemples les plus typiques de néphrite expérimentale. Appliquant les données de la clinique à la physiologie du foie, il a montré le rôle de cet organe dans la production de l'urée.

Dans ses leçons sur la pathogénie de l'*albuminurie*, il a mis en évidence un facteur jusque-là trop négligé par les auteurs français : le ralentissement de la circulation glomérulaire.

Dans sa description magistrale de la *fièvre intermittente hépatique*, il a été amené à attribuer la complication fébrile à des principes septiques contenus dans les voies biliaires et à rapprocher ces accidents de ceux de la *fièvre uro-septique :* conception pathogénique et rapprochement dont les récentes recherches microbiologiques devaient donner une éclatante confirmation.

Et dans le cours de ces travaux si nombreux et portant sur des points de détail, il ne négligeait jamais les vues d'ensemble et les théories dont la science ne saurait se passer, mais il avait toujours soin de les appuyer sur des faits solides et minutieusement étudiés. C'est ainsi qu'il se servit des recherches microscopiques très multipliées qu'il avait faites sur les lésions des poumons, du foie et des reins pour édifier la doctrine générale des *scléroses d'origine épithéliale.*

Telle est l'œuvre de Charcot. Après avoir essayé d'en donner une idée par l'analyse des principales découvertes, il nous faut l'envisager dans son ensemble.

La pathologie de la moelle était restée tout à fait confuse lorsque survint un des grands médecins de ce siècle, Duchenne de Boulogne, à qui l'on doit la description clinique de la paralysie spinale aiguë de l'enfance, de l'ataxie locomotrice et de la paralysie labio-glosso-laryngée. Malgré toutes ces découvertes, Duchenne restait incompris au milieu de ses contemporains. Trousseau et Charcot furent les premiers à reconnaître sa valeur, à apprécier et à vulgariser ses travaux. Mais Charcot ne s'en tint pas là, il compléta les recherches de Duchenne par des notions nouvelles d'anatomie pathologique et facilita la compréhension de ces types morbides par une pathogénie basée sur des faits. Il tenait dès lors le fil conducteur qui devait le diriger au milieu du dédale des maladies de la moelle et du bulbe, et lui permettre de mener méthodiquement et sûrement à terme ses admirables études sur les localisations spinales. C'est ainsi qu'il fit successivement la découverte de la sclérose latérale amyotrophique, de la sclérose en plaques, et aussi de ces arthropathies spinales qu'il démontra pouvoir exister non seulement dans le tabes mais

encore dans les autres affections qui, comme la syringomyélie, intéressent la substance grise centrale.

Mettre en évidence la valeur méconnue des recherches de Duchenne, les compléter, ajouter à ses découvertes des découvertes plus grandes encore, voilà le rôle immense qu'en moins de trente ans Charcot a joué dans la pathologie spinale.

Dans la pathologie cérébrale son rôle n'est pas moins grand. C'est lui qui a fait passer du domaine de la physiologie dans celui de la pathologie ces premières notions des localisations révélées par les recherches d'Hitzig et de Ferrier sur l'excitabilité de l'écorce cérébrale, et qui a commencé à faire pour le cerveau ce qu'il avait fait pour la moelle : la pathologie des localisations.

Confirmer les recherches des physiologistes et les faire fructifier, préciser la grande découverte de Broca, fixer les limites des centres moteurs et même leurs fonctions dans leurs divers segments, commencer la localisation des centres de la vue, montrer exactement l'étendue des centres de la cécité et de la surdité verbales, faire de l'aphasie dans ses différents modes une étude merveilleuse qui constitue un chapitre très curieux de psychologie expérimentale, et enfin vulgariser ces notions à ce point qu'il semble à la génération actuelle qu'elles soient acquises depuis longtemps, voilà le rôle considérable joué par Charcot dans la pathologie cérébrale.

Quant à l'hystérie on peut dire qu'il l'a créée presque de toutes pièces. Que l'on compare la description que fait Briquet dans son livre remarquable pour l'époque, à celle qui résulte aujourd'hui des travaux de la Salpêtrière, et l'on sera étonné de la différence. Briquet réunit dans sa description une foule de symptômes sans lien, et ne donne aucune preuve qu'il s'agit là d'accidents hystériques. Charcot au contraire établit avec une précision remarquable les principales scènes du tableau morbide, fait en quelque sorte l'histoire naturelle des phénomènes hystériques, fixe les lois qui les régissent, montre les transformations, les variétés, les équivalents de la grande attaque, indique les stigmates et les moyens de les déceler, étudie enfin les circonstances étiolo-

giques qui font naître l'hystérie, recherche ses rapports avec les autres affections nerveuses, et la nature probable de cette grande névrose. N'est-ce pas là l'histoire complète de l'hystérie?

Nous venons d'analyser trop rapidement les principaux titres de gloire du savant, mais si c'est un pléonasme de dire que Charcot aimait la science, peut-être sait-on moins quel était son amour pour l'art. L'une de ses plus grandes jouissances était de réunir la science et l'art sur le même terrain. Il savait que ce ne sont point là des forces ennemies et que cette alliance au contraire peut être féconde en heureux résultats.

C'est ainsi qu'il sut donner dans les travaux scientifiques une place importante et légitime au document figuré, considérant qu'un bon dessin vaut souvent mieux qu'une longue description.

D'autre part, il introduisit dans l'art une nouvelle méthode de critique scientifique dont il a laissé plusieurs exemples qui firent sensation. Ses premiers travaux dans cette direction datent de 1857. Ils consistent en plusieurs articles, en collaboration avec le Dr Dechambre, parus dans la *Gazette hebdomadaire*, et concernant un buste d'Ésope et des marbres antiques représentant des cages thoraciques avec viscères, appartenant soit à l'homme, soit au singe. On trouve aussi dans le tome premier de ses *Leçons sur les maladies du système nerveux* (p. 405) une représentation d'après nature de la danse de Saint-Guy par P. Breughel, ainsi qu'une esquisse de Rubens représentant une démoniaque. Les contorsions des personnages féminins, dans le dessin de Breughel, caractérisent l'attaque d'hystéro-épilepsie; il en est de même pour la démoniaque de Rubens. Mais ce que nous devons surtout mentionner dans cet ordre d'idées, ce sont les deux ouvrages remarquables publiés dans ces derniers temps en collaboration avec l'un de ses élèves les plus distingués, le Dr Paul Richer : *les Démoniaques dans l'art* et *les Difformes et les malades dans l'art*. Il est en effet tout un ordre de travaux artistiques qui relèvent de la critique médicale. C'est ainsi que

d'après l'examen d'un grand nombre d'œuvres d'art consacrées à perpétuer l'histoire des possessions démoniaques, Charcot et M. Richer ont pu affirmer que les malheureux, hommes ou femmes, représentés en état de crise démoniaque étaient de véritables hystériques en tous points semblables à ceux que l'on observe aujourd'hui. Et non seulement il résulte de là que les artistes nous ont donné la copie exacte de la nature et non le produit de leur imagination; mais il est prouvé du même coup que l'hystérie n'est point la maladie du siècle, comme on l'a dit à tort, et qu'au contraire elle est fort ancienne. Seulement, elle fut longtemps méconnue et ses manifestations étaient alors attribuées à des influences surnaturelles.

N'est-ce pas aussi pour les adeptes de l'art un fait fort curieux de voir qu'un grand nombre d'artistes, parmi les plus grands et à toutes les époques, n'ont pas craint de représenter des malades et qu'ils l'ont fait en général avec une exactitude scrupuleuse, n'hésitant pas à copier la nature jusque dans ses déviations et ses erreurs.

On vient de voir ce qu'était l'homme de science, le chercheur original qui, par un travail opiniâtre, une méthode rigoureuse, une conscience sévère, s'est montré dès le début de sa carrière au premier rang parmi ceux qui impriment à la science médicale son mouvement de progrès continu, et s'est créé, par ses admirables recherches sur le système nerveux, un titre impérissable aux yeux de ses contemporains et de la postérité. Il nous faut maintenant montrer ce qu'était le professeur.

Nous n'avons pas à dire l'éclat de l'enseignement de la Salpêtrière; il nous paraît plus intéressant de rechercher par quels moyens, par quelles qualités Charcot sut attirer à lui cette foule d'étudiants et de savants venant de toutes les parties du monde, de médecins, de philosophes, de lettrés qui accouraient pour entendre la parole du maître.

On connaît le succès inoubliable de ces cliniques où une foule nombreuse attendait, longtemps à l'avance, l'entrée du professeur. La multitude des auditeurs n'a cessé d'affluer jus-

qu'aux dernières leçons de Charcot, alors même qu'il ne s'occupait plus des épisodes attrayants de l'hystérie, mais des problèmes ardus de psychologie que soulève l'étude de la grande névrose, ou bien des formes frustes de la sclérose en plaques, du tabes bulbaire ou de la syringomyélie. Quel était donc le secret du maître pour attirer ainsi ses élèves? Nous allons essayer de le pénétrer.

Lorsqu'il y a vingt ans Charcot commençait son enseignement à la Salpêtrière, il ne faisait guère, chaque année, plus de dix ou douze leçons, et en peu de temps sa réputation déjà européenne était telle qu'il groupait autour de lui un public d'élite composé soit de célébrités médicales (Duchenne de Boulogne était l'un de ses auditeurs assidus), soit de tout ce que la jeune génération comptait de médecins d'avenir. Et cependant le jeune professeur n'abordait son auditoire qu'en proie à une grande émotion, la phrase simple et d'une correction sévère n'avait pas les qualités attrayantes qu'on admirait chez Trousseau ou Lasègue; ces leçons faites dans une petite salle étaient d'une grande simplicité apparente, mais en revanche elles étaient remarquables par les qualités de fond, l'érudition impeccable, l'étude approfondie de malades longuement examinés et la connaissance complète des sujets traités. C'est qu'en effet ce cours annuel qui marqua le début de l'enseignement de Charcot à la Salpêtrière, en même temps que celui de sa grande réputation, représentait le labeur de toute l'année écoulée, et le secret de ses premiers succès fut surtout dans le long travail de préparation qu'il s'imposait, dans la méditation prolongée des questions qu'il abordait et dans la sévérité avec laquelle il rejetait tous les documents qui ne lui paraissaient pas présenter des garanties suffisantes de vérité scientifique. A cette méthode pénible Charcot resta toujours fidèle et, dernièrement encore, nous fûmes singulièrement étonné en apprenant de sa bouche le temps considérable que lui, l'inventeur de la sclérose en plaques, avait consacré à la préparation d'une leçon sur ce chapitre, aujourd'hui classique, de pathologie nerveuse.

Les auditeurs qui entendaient cette parole claire, précise, ne paraissant avoir aucune prétention littéraire tant elle était

simple, ne pouvaient se douter que c'était là le fruit de longues heures de travail; la forme en était si parfaitement naturelle qu'on ne pouvait soupçonner la préparation.

Mais ce serait une erreur de croire que le succès de l'enseignement de Charcot fût dû uniquement à sa vaste érudition, à ses qualités étonnantes de clinicien et au soin extrême apporté au travail de préparation, et bien grandes seraient les illusions de celui qui se figurerait par ces seuls moyens arriver aux mêmes résultats que lui. Si Charcot fut un professeur incomparable, il le dut, non seulement à sa science et à son travail, mais aussi, en partie du moins, à la nature artistique de son esprit, qui savait mettre en valeur les découvertes, parfois même les susciter, et donner à ses démonstrations scientifiques un relief vraiment extraordinaire. Il savait merveilleusement choisir les caractères les plus saillants présentés par chaque malade, rapprocher ou opposer les syndromes observés dans des maladies différentes, et former ces groupements de sujets qui frappaient l'œil et l'imagination et se gravaient d'une façon inoubliable dans la mémoire des auditeurs. Dans ses tableaux cliniques comme dans ses démonstrations le grand artiste apparaissait.

Dans ces derniers temps la santé de Charcot s'était visiblement altérée et des accidents pénibles troublaient parfois son travail ou son repos. Il n'en continua pas moins son existence de labeur et négligea complètement de se soigner. Il n'opposa à la souffrance que le travail et cette énergique volonté qui pendant toute sa vie fit fléchir les obstacles qui se dressaient devant lui. Il ne demanda secours à aucun médecin; ce qu'il voulait, c'était travailler, c'était continuer aussi longtemps que possible cet enseignement de la Salpêtrière pour lequel il n'avait jamais compté. Et puis aussi, il voulait éviter à la compagne dévouée qui ne vivait que de sa vie, aux enfants qui épiaient ses moindres souffrances, la torture de suivre les progrès d'un mal connu, et dans ce but, se sachant malade, il sut vivre comme s'il était en bonne santé.

Au commencement des dernières vacances, voulant cher-

cher, dans un court voyage, ce délassement qu'il trouvait généralement dans les déplacements et dans l'étude des curiosités que nous a transmises l'architecture d'un autre âge, il partit en compagnie d'amis dévoués, les professeurs Straus et Debove. Les premiers jours se passèrent sans incident, son entrain était tout juvénile, sa conversation aussi enjouée qu'instructive, et rien ne pouvait faire prévoir un événement fatal lorsque, le 16 août 1893, dans la nuit, la mort le terrassa en quelques instants.

Ce grand homme est mort subitement, comme plusieurs fois il l'avait souhaité; il n'a pas eu l'humiliation de se voir amoindrir par l'âge ou par la maladie; il n'a pas eu la douleur de se voir mourir et, selon ses expressions, « la clémence du sort l'a soustrait aux amertumes des luttes cruelles et des suprêmes déchirements que la nature nous impose trop souvent ».

C'est ainsi que Charcot a disparu à l'apogée de sa gloire, dans la plénitude de son activité de chercheur, de clinicien et de professeur.

On a déjà dit que Laënnec et Charcot étaient les deux grandes figures médicales du XIXe siècle. Le rapprochement est juste, car l'un et l'autre ont ouvert à la médecine des voies nouvelles et fécondes, ils ont, chacun dans leur domaine, renouvelé la face de la pathologie et chacun de ces noms marquera d'une empreinte ineffaçable l'évolution et les progrès de la médecine au commencement et à la fin de ce siècle.

A. Joffroy.

MÉMOIRES ORIGINAUX

I

SUR UN BACILLE
PRODUISANT LA GINGIVITE ET LES HÉMORRAGIES
DANS LE SCORBUT

Par M. le professeur **BABES**

(TRAVAIL DE L'INSTITUT DE PATHOLOGIE ET DE BACTÉRIOLOGIE DE BUCAREST)

L'étiologie du scorbut a été très mal connue jusqu'à présent.

On admet, généralement, que l'éclosion de la maladie dépend de bien des causes, à savoir : de fortes fatigues corporelles; une mauvaise eau potable; un régime alimentaire irrégulier, insuffisant, pauvre en légumes; un air humide, insalubre, c'est-à-dire des circonstances capables de faciliter l'infection.

A l'occasion de ma communication au Congrès international d'hygiène de Londres en 1891, je croyais pouvoir faire rentrer le scorbut dans le cadre des infections hémorragiques, quoiqu'on n'eût pas mis en évidence jusqu'à ce jour l'existence d'un virus scorbutique.

J'ai appuyé ma manière de voir, en accentuant que précisément ce qu'on considère comme causes directes de la maladie pouvait tout aussi bien n'en constituer que les causes prédisposantes et servir en même temps de véhicule à l'agent

provocateur de l'infection. Car on doit nécessairement admettre, pour le scorbut comme pour les autres maladies infectieuses, une prédisposition générale, une porte d'entrée et une localisation.

La maladie sévit de même, souvent, sous forme d'endémies ou d'épidémies; elle atteint les individus affaiblis, mal nourris, les inanitiés, les convalescents, les accouchées; les individus atteints de troubles digestifs, respiratoires, nerveux; les porteurs d'une plaie; elle peut même avoir une plaie comme point de départ.

L'éclosion de la maladie est toujours préparée par une nourriture et des boissons gâtées, par l'usage immodéré du vin.

Le scorbut est un complexus morbide, qui change selon le terrain; il peut évoluer d'une manière aiguë ou chronique, avec ou sans fièvre.

Dans les cas observés par moi existaient tous les symptômes typiques, si bien que mes observations peuvent servir à caractériser la maladie.

Dans ma communication mentionnée ci-dessus j'avais supposé que le virus scorbutique pénètre dans la muqueuse des prolongements alvéolaires dès gencives, et que, en partant de là, ses produits font leur invasion dans une certaine étendue, en suivant les vaisseaux sanguins, pour engendrer par cette voie les hémorragies et les autres symptômes morbides.

Vers la fin de mars et le commencement d'avril — grâce à l'obligeance de M. le Dr Corvin, médecin supérieur de l'armée — j'ai eu l'occasion d'observer et d'examiner 16 soldats atteints de scorbut à l'hôpital militaire de Jassy. Ils appartenaient presque tous au même régiment de cavalerie et ils étaient tombés malades presque en même temps.

Ils avaient passé un hiver très rigoureux dans de mauvaises conditions hygiéniques. Soumis à des travaux forcés et à des exercices continuels, avec une nourriture insuffisante, ils étaient abrités dans des baraques à parois extrêmement minces. Presque régulièrement ils étaient réduits à coucher dans les écuries; leur couche était souvent mouillée, les plats et l'eau potable congelés.

L'état des malades s'était modifié à la suite d'un traitement hospitalier approprié. Chez certains d'entre eux on observait quand même encore les symptômes caractéristiques de la maladie. Presque tous présentaient les mêmes symptômes, mais il n'y en avait que trois dont l'état particulier des gencives subsistât encore dans sa forme typique. Ce sont précisément ces trois cas qui ont fait l'objet de nos recherches.

Chez ces trois malades, le visage, d'un gris plombé, était bouffi, les conjonctives d'un blanc d'œuf; de la bouche s'exhalait une odeur fétide, malgré le traitement antiseptique institué. Les bords des gencives, considérablement gonflés, atteignaient par places les bords des dents, en formant à chacune une tumeur fongueuse ou bien dure, rouge, bleuâtre ou blanche et aux bords gris-vert.

Les couches supérieures des bords libres étaient détruites, pulpeuses, recouvertes de dépôts pseudo-membraneux jaunâtres, sales. Les gencives saignaient à la moindre pression. Les dents étaient en grande partie déchaussées. Le reste de la muqueuse buccale et surtout de la langue était à peine modifié, pâle.

Des hémorragies sous-cutanées étendues, en résorption, existaient chez deux des malades dans la région pelvienne. Mais tous présentaient les mêmes modifications apparentes aux membres inférieurs. Les genoux et les mollets étaient le siège de tuméfactions particulières, diffuses, dures, douloureuses, dues à des hémorragies, en partie sous-cutanées, en partie sous-périostales et épiphysaires.

Dans deux cas il s'était produit un gonflement intense des articulations tibio-tarsiennes et fémoro-tibiales grâce à des exsudats sanguinolents. Les muscles du mollet étaient atteints d'une rigidité tendineuse et d'atrophie. Un malade est resté avec une ankylose du genou. Les muscles de la cuisse étaient aussi d'une rigidité et d'une dureté particulière.

Plusieurs malades présentaient des nodules durs, bleuâtres, translucides, hémorragiques dans la région patellaire, ainsi que de petites pétéchies, particulièrement au voisinage des follicules pileux des extrémités inférieures. Chez l'un il s'était produit de l'hématurie; plusieurs d'entre eux avaient des épistaxis.

Au commencement les malades étaient très débilités, mais sans fièvre ou bien avec peu de fièvre. L'urée et les phosphates étaient diminués ou bien manquaient complètement dans les urines. Une légère quantité d'albumine a pu être constatée dans les urines du malade avec hématurie. A la suite d'un régime consistant en une nourriture variée et abondante, radis, citrons, et un peu de vin, les malades étaient tous améliorés.

Chez deux malades nous avons extirpé des fragments de gencives. Cette opération n'a eu aucune suite fâcheuse, l'hémorragie assez abondante a été facilement arrêtée.

Par l'examen du sang nous avons constaté dans ces cas une diminution du nombre sans déformation des hématies (3-4 millions environ) et une légère leucocytose.

Les fragments de tissu ont été examinés à l'état frais et après durcissement par l'alcool; comme l'examen microscopique nous a démontré sans aucun doute l'existence d'un bacille caractéristique, j'ai envoyé à Jassi M. Proca, chef du service de bactériologie à notre Institut, pour recueillir de nouveau du matériel frais, avec lequel nous avons expérimenté ensemble.

Nous avons examiné le sang et les sécrétions des parties atteintes d'inflammation caractéristique à l'état frais ou après dessiccation. Les mêmes produits ont été injectés sous la peau, dans le péritoine et dans le sang des animaux sains ou préparés. Le résultat a été surtout démonstratif dans deux cas.

Des morceaux de tissu bien lavés, stérilisés superficiellement, ont été triturés dans un mortier stérile, dilués avec du bouillon et injectés à deux lapins. Tous les deux ont succombé ou bout de six et huit jours avec une fièvre légère et les symptômes suivants :

Au bout de cinq jours il se produisit chez un de ces animaux — une femelle gravide — des hémorragies étendues sous la peau de tout le côté gauche du ventre. A l'autopsie on constate des ecchymoses dans la profondeur des muscles ainsi que dans le foie et sur les séreuses. Le duodénum et des portions étendues de l'intestin sont le siège d'une infiltration hémorragique intense. La peau et les séreuses des fœtus

eux-mêmes étaient parsemées d'hémorragies ponctiformes.

Un autre petit lapin, injecté avec la même émulsion, succomba au bout de six jours avec de petites hémorragies disséminées dans le tissu cellulaire sous-cutané et sur les séreuses. Les animaux injectés avec du sang et de l'urine ont résisté, de même qu'un lapin injecté dans le péritoine avec l'émulsion des gencives.

On a fait de nombreux ensemencements du sang, surtout de la sérosité séro-sanguinolente du genou et des fragments de gencive bien lavés et stérilisés superficiellement, provenant de deux malades.

L'examen histologique a attiré tout d'abord mon attention (pl. VII, fig. 1).

Le bord de la gencive (*sc*) est en grande partie dénué d'épithélium et recouvert d'une couche épaisse, pâle (*m*), semblable à une membrane diphtéritique, avec quelques fragments nucléaires, lesquels augmentent en nombre dans la profondeur.

Cette couche renferme à la surface différentes bactéries, en petit nombre, et surtout des streptocoques.

A la limite profonde de cette couche, il s'en trouve une autre, de 0,001^{mm}. d'épaisseur, composée, à ce qu'il paraît, d'un masse uniforme (*b*).

En colorant au carmin, d'après Gram, ou avec la fuchsine, on n'y décèle aucune structure; tandis qu'avec le bleu de Löffler cette couche se colore en bleu foncé, et se présente avec l'apparence d'un feutre très épais, constitué par des bacilles courbés, souvent ondulés, longs, très fins.

Cette couche de bacilles est souvent interrompue, elle se prolonge, au-dessous de l'épithélium encore conservé, sous forme de gerbes ou de colonies irrégulières, dont les bords rappellent la disposition des poils d'une brosse (*c*).

Des touffes ou des travées de bacilles, ayant pour point de départ les masses compactes décrites, s'étendent dans la profondeur et à la surface; ici surtout ils sont dégénérés, granuleux. Au-dessous de la couche de bacilles existe un rempart de cellules mono ou poly-nucléaires avec des noyaux, fragmentés pour la plupart (*c*).

Vient ensuite la muqueuse, très modifiée, œdématiée ou bien gonflée par un exsudat grenu, traversée par des bacilles, avec des cellules fixes, fusiformes, gonflées, dont le protoplasma réticulé se colore bien avec le bleu de méthylène. Ces cellules accompagnent les vaisseaux ou bien, en constituant les éléments de leurs parois, elles s'étendent de la surface dans la profondeur. Ici les gros vaisseaux (*vd*), aux parois formées aussi de grandes cellules fusiformes, sont considérablement dilatés, et remplis de sang, de leucocytes mono et polynucléaires, de cellules endothéliales et plasmatiques. Le protoplasma des leucocytes présente souvent une coloration jaune.

Dans un autre cas (fig. 2) l'invasion bacillaire (*b*) reste encore plus superficielle, la prolifération des cellules fusiformes est moins prononcée et remplacée par celle des endothéliums vasculaires (*e*).

Dans ce cas, de même que dans le cas précédent, les bacilles ne pénètrent pas à l'intérieur des vaisseaux sanguins.

L'examen histologique des lapins ayant *succombé* avec des infiltrations hémorragiques montre les lésions suivantes :

Les hémorragies sous-cutanées sont situées de préférence autour des vaisseaux, dont les parois paraissent formées par de grandes cellules fusiformes. On trouve de même des épanchements sanguins autour des glandes sudoripares, dont les vaisseaux sont dilatés outre mesure et infiltrés de cellules. Les hématies sont gonflées, dégénérées et granuleuses, les leucocytes extravasés en grand nombre montrent des noyaux fragmentés, on n'y voit aucune bactérie. Dans les parties congestionnées ou hémorragiques des poumons (fig. 7) les capillaires (*c*) sont considérablement dilatés et les alvéoles rétrécis. Ceux-ci contiennent par places des hématies ou bien de grosses cellules à protoplasma jaune, renfermant souvent des globules sanguins, çà et là avec des noyaux en karyokinèse (*b*). Certaines parmi ces cellules (*c*), surtout celles à figures nucléaires irrégulières, renferment des bacilles caractéristiques, qu'on retrouve aussi libres dans les alvéoles (*l*).

La rate montre une prolifération abondante des éléments

fixes sous forme de faisceaux, composés par de grandes cellules fusiformes (*f*) et des endothéliums gonflés (*e*). Les espaces de la pulpe sont gorgées de sang (*s*) et de cellules rondes. C'est à l'intérieur de ces espaces, qu'on trouve surtout du sang en partie dégénéré, granuleux, mêlé à de petits amas de bacilles ou à des bacilles isolés. On y trouve en outre, dans les capillaires, des bouchons formés par des bacilles beaucoup plus courts et plus épais avec les caractères de ceux de la septicémie des lapins.

Dans le foie (fig. 9) on observe une dilatation marquée des veines centrales (*c*) et la pâleur des cellules hépatiques environnantes (*p*).

Les parties périphériques des lobules sont au contraire en prolifération avec de gros noyaux, riches en substance chromatique (*cp*). Les hémorragies ont comme point de départ les capillaires ou le tissu interstitiel, tandis que bien des capillaires de la partie interne des lobules, savoir de la limite interne de la zone de cellules hépatiques proliférées, sont remplis de bacilles septiques (*m*) courts, mieux colorés aux extrémités ; on retrouve, au contraire, les bacilles caractéristiques, effilés, ondulés, fins à la limite des hémorragies (*b*), formées par des cellules hépatiques distendues mais encore conservées ; autour des bacilles les hématies sont dégénérées, granuleuses, plus pâles, ou bien gonflées surtout dans les hémorragies (*h*).

Des taches jaunes, qu'on rencontre dans les reins, présentent des canaux contournés, dilatés et remplis d'épithélium jaunâtre, gonflé, sans noyaux. Certains canalicules contiennent des cylindres. Les parois des vaisseaux glomérulaires sont très épaissies, uniformes, jaunâtres. Les capillaires renferment par places des bouchons uniformes se colorant en brun par la safranine et qui ne sont pas formés de bactéries.

Les bacilles obtenus des gencives des malades ainsi que de l'organisme des lapins (fig. 3) sont allongés, courbés, pointus, de 0,3 μ d'épaisseur sur 3 μ de longueur (3) ; on trouve toutefois des bâtonnets deux fois plus longs (2) et même des filaments ondulés de différentes longueurs (4).

Ils sont par conséquent un peu moins épais et beaucoup

plus longs que les bacilles du choléra et ils offrent une grande variété quant à leur longueur et même à leur épaisseur.

Les individus les plus jeunes se présentent comme des diplo-bactéries.

Dès le commencement de leur développement ils manifestent la tendance à engendrer les corpuscules chromatiques décrits par moi, lesquels se colorent en violet foncé par le bleu de méthylène et dépassent de beaucoup l'épaisseur des bâtonnets.

Ces corpuscules sont ronds ou en massue, ils occupent l'extrémité du bacille (5) ou bien ils sont régulièrement espacés, savoir à la limite de division des bâtonnets (23).

Les bacilles se colorent bien avec le bleu alcalin de méthylène, à peine avec la fuchsine, et ne résistent pas à la décoloration d'après le procédé de Gram.

Dans les essais de culture nous nous sommes heurtés au commencement à des difficultés. Un streptocoque, qui se trouvait parfois en assez grand nombre à la surface de la gencive, et qui, au niveau des petites ulcérations, aboutissait par places jusqu'à la zone des bacilles, poussait aussi en abondance sur tous les milieux nutritifs.

On pouvait cependant dès le commencement distinguer dans les préparations microscopiques de petits groupes de bacilles caractéristiques à côté des streptocoques.

Sur gélatine en plaques et en tubes ni les bacilles ni les streptocoques ne poussaient. Sur agar-agar, dans mes cristallisoirs, nous trouvions toujours de nombreuses colonies de streptocoques, parmi lesquelles on distinguait à la loupe quelques colonies un peu plus grandes, plus jaunâtres (fig. 5, *sc*). Celles-ci, bien qu'intimement mêlées aux colonies de streptocoques, pouvaient néanmoins être reconnues au microscope comme constituées de bacilles caractéristiques.

Nos tentatives d'isoler ces colonies plus grandes, quelque rigoureusement qu'elles fussent faites, sont restées infructueuses au commencement, soit que les cultures restassent stériles, soit qu'à côté de streptocoques il ne s'en développât que quelques-unes de bacilles (fig. 4).

Souvent, en transplantant sur agar glycériné en plaques

une anse de culture de bacilles, nous en obtenions des colonies éparses à côté d'innombrables colonies de streptocoques.

Nous sommes par là arrivé à la conclusion que les streptocoques ont la faculté de préparer le milieu nutritif pour le développement des bacilles, et, de plus, que ceux-ci périssent vite, de sorte qu'après peu de jours il n'en reste que quelques exemplaires capables de pulluler et d'engendrer des colonies.

Et, de fait, nous n'avons réussi à isoler le bacille qu'en transplantant des cultures très fraîches sur de l'agar glycériné, sur lequel avait déjà végété le streptocoque, et que nous avons stérilisé de nouveau.

De cette manière, nous avons obtenu des colonies isolées de notre bacille.

Elles sont à peine visibles après 24 heures; après quatre jours elles atteignent à peine la grosseur d'une tête d'épingle (fig. 4), elles sont très saillantes, jaunâtres, translucides, pâteuses, convexes, à bords nets, finement granulées, surmontées de plusieurs plaques bien limitées, un peu granulées, arrondies, de 0,001^{mm} à 0,003 de diamètre environ (fig. 5, *sc*). Par leur grosseur, leur coloration jaunâtre, leur aspect particulier, on peut bien les distinguer des colonies du streptocoque, lesquelles, limitées par des bords déchiquetés, paraissent entourées d'un petit cercle; leurs parties périphériques sont blanchâtres, à peine jaunâtres, à granulations plus grandes, avec un point légèrement saillant au centre et jaunâtre à un faible grossissement (fig. 5, *st*).

Dans une culture de 24 heures, les bacilles sont tellement courts qu'ils simulent des diplocoques, mais on peut déjà reconnaître les épaississements métachromatiques (fig. 6, *a*).

Dans une culture de quatre jours (fig. 6, *b*) les bacilles sont en tout semblables à ceux observés dans les tissus. Les bacilles ne croissent pas ou à peine à 22°; ils troublent légèrement le bouillon et au fond du tube s'amasse un sédiment composé de gros flocons jaunâtres.

Dans l'agar avec du sucre les bacilles ne se développent qu'à la surface, sous forme d'une petite plaque lisse transparente. On peut se servir de cette propriété pour isoler le microbe du streptocoque, qui est plutôt anaérobie.

Dans les ensemencements successifs le bacille pousse plus facilement qu'au commencement.

Les inoculations aux animaux, ainsi qu'il a été dit, ont été souvent positives, en ce qu'elles en ont amené la mort à la suite d'hémorragies étendues. Dans l'organisme des animaux, outre le bacille caractéristique qui a produit sans aucun doute les hémorragies, on en trouve un second qui par ses cultures, par l'expérimentation et par sa coloration se comporte à la manière du bacille de la septicémie des lapins.

D'autres lapins et souris, inoculés à leur tour avec les organes de ces deux lapins, ont succombé au bout de un à trois jours avec tous les symptômes de la septicémie des lapins, et dans leurs organes on ne retrouvait que le microbe de cette dernière maladie. Les cultures des organes étaient de même composées par des colonies de cette bactérie facilement cultivable.

Nous devions donc renoncer à transmettre la maladie de l'homme à plusieurs générations d'animaux, et il était à craindre que le bacille, si difficile à cultiver, ne perdît, en même temps que sa vitalité, aussi son pouvoir d'engendrer chez les animaux les symptômes caractéristiques de la maladie.

Bien que les deux inoculations positives fussent démonstratives quant à la production des hémorragies, il était néanmoins à désirer de contrôler le pouvoir du bacille en culture pure.

Dans ce but, nous avons répété avec des cultures pures tous les essais d'infection avec un résultat assez satisfaisant.

Il est vrai que nous n'obtenions pas de grandes ecchymoses, même en injectant de plus grandes quantités de cultures sur bouillon, mais parfois les animaux sacrifiés après cinq à sept jours présentèrent des ecchymoses sous-cutanées ou bien profondes et un lapin mourut cinq jours après l'injection sous-cutanée avec 2 gr. de culture, avec un abcès entouré d'un œdème hémorragique, engendré par le bacille caractéristique.

Nos recherches avec des animaux mis dans des conditions

particulières, de même que celles faites avec des cultures mixtes ont donné des résultats plus sûrs. Ainsi des animaux qui ont jeûné 1-3 jours et d'autres inoculés avec le bacille mêlé avec le streptococcus décrit succombaient plus fréquemment après 5-8 jours avec une espèce de septicémie hémorragique.

Comme dans tous les cas typiques de scorbut que j'ai observés, j'ai trouvé dans la muqueuse des gencives un bacille, toujours le même, en rapport de causalité avec les modifications caractéristiques des gencives; comme ce même bacille a le pouvoir de produire chez les lapins des hémorragies intenses, et comme enfin dans des conditions particulières il est cultivable, je me crois en droit d'attirer là-dessus l'attention des investigateurs.

Je crois même qu'on peut considérer ce bacille comme le bacille du scorbut. Une fois obtenu en culture pure il sera facile d'établir son rôle à différents points de vue.

Sans doute, comme les symptômes morbides eux-mêmes, le microbe n'est pas très résistant, et de plus il est difficile à cultiver.

Il provoque la nécrose et des pertes de substance des gencives et une prolifération particulière des éléments fixes et surtout des parois vasculaires sans venir en contact intime avec elles. Et de fait, on n'a réussi ni à cultiver le bacille du sang des malades ni à provoquer, en inoculant le sang des malades, aucune maladie chez les animaux; de sorte que, comme dans la diphtérie et le tétanos, les bacilles, qui existent en si grand nombre dans les gencives, provoquent par leurs produits chimiques une maladie générale, consistant surtout en une altération des parois vasculaires.

En même temps, il s'y associe une altération des hématies et des leucocytes, qui a été observée aussi bien chez l'homme que chez les animaux et qui est due à l'action toxique du bacille.

Nous devons nous demander par quelle voie ce bacille pénètre dans l'organisme et comment il se fait qu'il exerce son pouvoir dans un rayon si limité, comme par exemple sur un navire.

Je crois que nous avons affaire à un bacille qui habitait déjà la cavité buccale. Et de fait, j'avais souvent trouvé de semblables bacilles, dans le dépôt dentaire. De tels bacilles ont été encore décrits par Miller mais ils n'ont pu être obtenus jusqu'à présent en culture pure.

Il serait possible que chez les individus débilités et surtout soumis à un régime alimentaire exclusif, le pouvoir de résistance de l'organisme faiblît d'une manière ou d'une autre et que les sucs organiques fussent modifiés de manière à procurer aux bacilles des conditions favorables à sa pénétration dans les gencives.

Il ressort sans aucun doute de cette recherche, que les modifications particulières des gencives, ainsi que les épanchements sanguins non moins caractéristiques dans nos cas de scorbut, sont en rapport de cause à effet avec notre bacille.

EXPLICATION DES PLANCHES VII E VIII

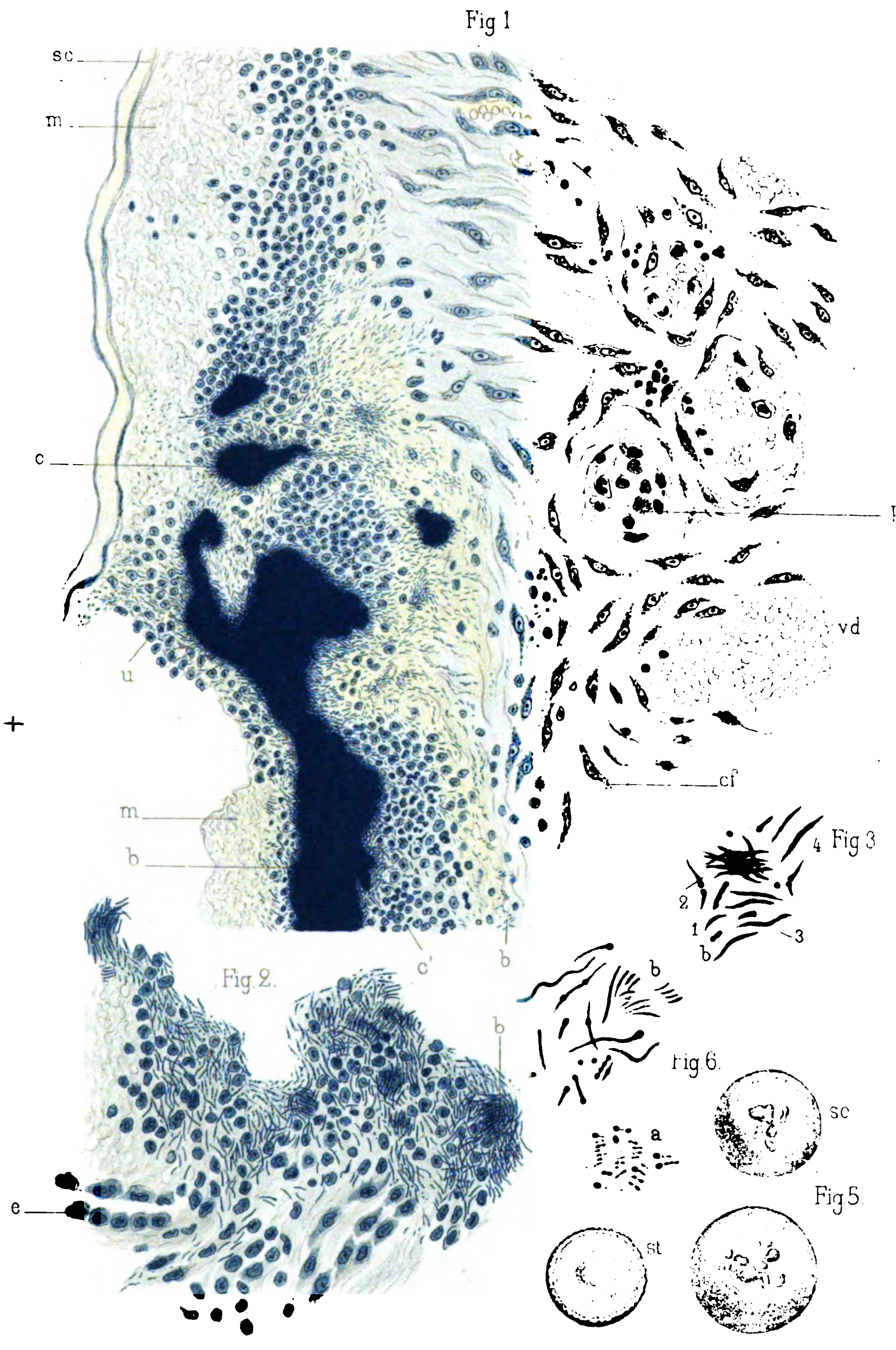
Fig. 1.

Section du bord de la perte de substance des gencives atteintes de scorbut, coloration avec le bleu alcalin de Löffler, gross. 400 envir.

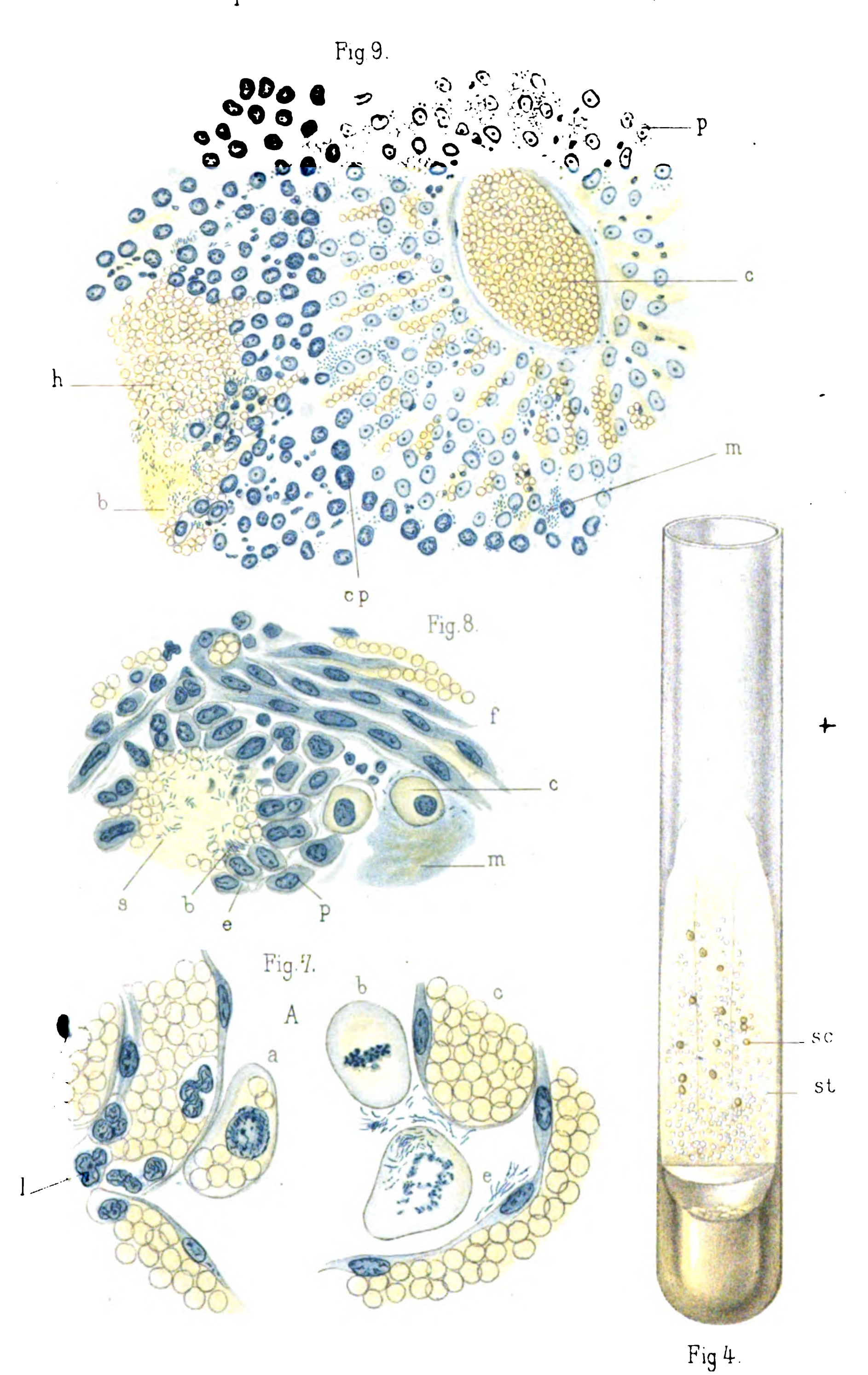
sc. couche cornée.
M. couche de Malpighi nécrosée.
c. couche superficielle, embryonnaire de la muqueuse.
u. perte de substance.
m. pseudo-membrane couvrant la base de l'ulcère.
b. masses des bacilles.
c. colonies des bacilles pénétrant au-dessous des parties non ulcérées.
c. masse de cellules embryonnaires au-dessous de la couche bactérienne, parsemée de bacilles, qui pénètrent dans la profondeur de la muqueuse.
b. cellules fixes, fusiformes, au protoplasme réticulé.
d. vaisseaux sanguins dilatés avec paroi proliférée, renfermant beaucoup de leucocytes et par places des cellules plasmatiques d'Ehrlich.

Fig. 2.

Lésions des gencives dans un deuxième cas. Coloration avec bleu de méthylène, gross., envir. 500. La couche épithéliale est remplacée par une exsudation ressemblant à une membrane diphtéritique, parsemée des bacilles caractéristiques en groupes denses (*b*) ou bien isolés, pénétrant le long des trajets cellulaires dans la profondeur de la muqueuse. On y voit auprès de l'exsudation fibrineuse des cellules migratrices souvent avec des noyaux en fragmentation de même que des vaisseaux dont les éléments constituant la paroi sont proliférés. (*l*). On y voit surtout une tuméfaction évidente des cellules endothéliales.



G. Masson Editeur.
A. Karmanski lith.
Sté des Impies LEMERCIER, Paris.



G. Masson Editeur.
A. Karmanski lith
Ste des Impries LEMERCIER Paris

Fig. 3.

Les bacilles caractéristiques avec un plus fort grossissement.

1. bacille courbe aux extrémités effilées.
2. bacille en voie de division avec des corpuscules métachromatiques.
3. bacille plus long avec 3 corpuscules métachromatiques.
4. filament court ondulé.
5. bacille court avec corpuscule chromatique.

Fig. 4.

Culture du streptocoque et du bacille sur gélose gélatinisée.

sc. bacilles caractéristiques.
st. streptocoques.

Fig. 5.

Colonie du streptocoque et du bacille sur gélose en cristallisoir.

sc. colonies des bacilles.

Fig. 6.

a, bacille en culture fraîche de 20 heures sur gélose.

c. culture du bacille de quatre jours.

Fig. 7.

Poumon d'un lapin mort avec des hémorragies après infection avec les gencives d'un scorbutique.

A. alvéole.

c. capillaires alvéolaires gorgés de sang.

l. leucocytes polynucléaires, à grande cellule renfermant des hématies, dans l'intérieur de l'alvéole.

b. une cellule en karyomitose.

c. une seconde cellule avec noyau en division irrégulière (?) renfermant des bacilles.

l. bacilles caractéristiques libres.

Fig. 8.

Partie de la rate du même animal.

t. faisceau de cellules fusiformes.

s. sang en décomposition dans une lacune de la pulpe entourée de cellules endothéliales gonflées.

b. bacilles.

c. grandes cellules à protoplasme coloré en jaune.

m. masses uniformes dans certaines lacunes vasculaires.

Fig. 9.

Foie du même animal.

c. veine sus-hépatique dilatée.
u. parenchyme décoloré autour de la veine.
m. microbes de la septicémie du lapin dans certains capillaires intralobulaires.
cp. cellules en prolifération à la périphérie des lobules.
h. hémorragie, présentant des hématies ou détruites ou gonflées.
b. bacilles caractéristiques.

II

RECHERCHES EXPÉRIMENTALES

SUR L'IMMUNISATION CONTRE LA DIPHTÉRIE

Par M. le Dr **B. KOUDREVETZKY** (de Saint-Pétersbourg)

(TRAVAIL DU LABORATOIRE DE M. LE PROFESSEUR STRAUS.)

Après les recherches de Klebs et Löffler, qui ont montré le caractère spécifique de l'agent de la diphtérie, et après celles de Roux et Yersin, qui ont prouvé que ce micro-organisme agit par les produits toxiques qu'il sécrète, ont paru un certain nombre de travaux sur la vaccination des animaux contre cette affection. Quoique peu nombreux, ces travaux ont néanmoins mis en lumière un grand nombre de faits fort intéressants.

Le premier qui a montré la possibilité d'immuniser les animaux contre la diphtérie fut C. Fraenkel[1]. Dans ses recherches il suivit deux méthodes connues depuis longtemps : 1° l'injection aux animaux de cultures vivantes, naturellement ou artificiellement atténuées ; 2° l'injection de cultures mortes où les micro-organismes ont été préalablement tués par la chaleur, autrement dit l'injection des produits chimiques élaborés par les bacilles diphtéritiques. Les expériences faites suivant la première méthode lui ont donné des résultats tout à fait négatifs ; par contre, la seconde série d'expériences — injection de cultures stérilisées par la chaleur — l'a conduit à une méthode permettant d'immuniser les cobayes contre l'injection sous-cutanée des cultures virulentes (mais non pas contre la diphtérie des muqueuses).

1. *Berlin. klin. Wochenschr.*, 1890, n° 49.

Le procédé d'immunisation en question consiste à introduire à plusieurs reprises sous la peau ou dans le péritoine des cobayes 10 à 20 cc. de cultures diphtéritiques sur bouillon chauffées pendant une heure à 65-70°. L'immunité survient au bout de quinze jours. Avant cette époque, l'animal vacciné succombe aux injections virulentes comme un animal témoin.

En se basant sur ces expériences, C. Fraenkel a formulé l'hypothèse suivante : Il se formerait dans les cultures diphtéritiques deux substances, une toxique, l'autre immunisante ; la première se détruirait à une température de 60° ; la seconde, plus résistante, supporterait une température plus élevée et ne se détruirait qu'à 90-100°. La matière immunisante ne pourrait être employée à titre de médicament proprement dit, puisque son action ne se manifeste qu'au bout d'un certain temps. En effet, les expériences faites pour étudier les propriétés curatives de la matière vaccinante ont donné des résultats plus que négatifs.

Peu de temps après le mémoire de C. Fraenkel, a paru le premier travail de Behring [1]. Tout en confirmant la sûreté de la méthode de Fraenkel, Behring indique les quatre autres procédés d'immunisation suivants : 1° l'injection de cultures dans du bouillon virulentes ou filtrées, mais dans les deux cas additionnées de trichlorure d'iode ; 2° l'injection de l'exsudat pleurétique de cobayes ayant succombé à l'infection diphtéritique ; 3° l'infection des animaux par les bacilles diphtéritiques avec traitement ultérieur par le trichlorure d'iode ; 4° le traitement préalable des animaux par l'eau oxygénée.

Toutes ces méthodes furent contrôlées au laboratoire de Fraenkel, par Zimmer [2], qui a trouvé que seul le premier procédé de Behring donnait des résultats sûrs. Du reste, dans ses travaux ultérieurs, Behring n'a eu recours qu'au premier de ses procédés. Dans ces derniers temps il a proposé de le combiner à l'injection de cultures virulentes en nature ou de leurs toxines, après que l'animal a été déjà immunisé à un certain degré par l'injection de cultures contenant du trichlo-

1. *Deuts. med. Wochenschr.*, 1890, n° 50.
2. *Deuts. med. Wochenschr.*, 1892, n° 16.

rure d'iode. Pour Behring, ce procédé combiné est celui qui permet de conférer à l'animal l'immunité la plus élevée [1]. Il faut pourtant faire observer que Behring reconnaît que ce procédé n'est pas applicable aux lapins ni très sûr chez les cobayes. Il réussit avec succès chez les moutons; et même dans ces cas il faut des années pour obtenir une immunité analogue à celle contre le tétanos, qu'on peut réaliser en quelques mois ou même quelques semaines.

De la sorte, tant que le procédé de Behring restera pour ainsi dire le dernier mot dans cette question, l'immunisation des animaux contre la diphtérie sera extrêmement difficile à réaliser.

En juillet de l'année dernière a paru le travail de Brieger, Kitasato et Wassermann, dans lequel les auteurs indiquent un nouveau procédé d'immunisation contre la diphtérie, le meilleur d'après eux. Ce procédé consiste dans l'injection de cultures dans de l'extrait de thymus, préalablement chauffées à 65°, comme dans l'ancien procédé de Fraenkel. Les expériences faites comparativement par Behring et Kitasato [3] sur les animaux vaccinés par le procédé qui vient d'être décrit et par le procédé de Behring ont montré que c'était encore ce dernier qui était le meilleur.

Enfin, tout récemment on a publié des recherches relatives à la possibilité d'immuniser efficacement les chiens contre la diphtérie, à l'aide de cultures vivantes. Un cas de ce genre a été communiqué en janvier de cette année, par Aronson [4], à la Société de médecine berlinoise. En injectant à un chien des cultures diphtéritiques faibles, à doses rapidement croissantes, il a pu conférer à l'animal une immunité telle que le pouvoir vaccinant de son sérum était, d'après la méthode d'évaluation de Behring, de 1/4000, c'est-à-dire que 1 cc. de ce sérum était suffisant pour vacciner 4000 gr. de cobaye contre la dose minime mortelle de cultures virulentes.

1. Behring, *Die Blutserumtherapie*, I, p. 45, 1892.
1. *Zeitschr. f. Hyg.*, XII, p. 164.
3. Behring, *Blutserumtherapie*, 1892, I, p. 42.
4. *Berlin. klin. Wochenschr.*, 1893, n° 4, p. 100.

Nous devons encore citer la communication préalable de Bardach[1] dans laquelle il expose les résultats de ses recherches commencées en octobre 1891. Cet auteur parle notamment de sept chiens auxquels par l'injection de cultures très virulentes (à doses très petites au début), il est arrivé à conférer une immunité supérieure à celle du chien d'Aronson, puisque le sérum de ses chiens possédait un pouvoir immunisant de 1 : 24000. On voit donc que l'immunisation par les cultures vivantes, qui a échoué entre les mains de Fraenkel et de Behring chez les cobayes et les lapins, donne des résultats excellents chez les chiens.

L'étude détaillée de la question d'immunisation des animaux contre la diphtérie a été faite par Behring et son collaborateur Wernicke[2].

Les recherches de ces deux auteurs et celles de Behring et Kitasato[3] sur le tétanos ont mis en lumière certains faits d'une importance considérable au point de vue pratique et théorique. Ce sont eux qui ont trouvé que le sang ou, plus particulièrement, le sérum des animaux vaccinés contre la diphtérie ou le tétanos confère, en injection, à d'autres animaux l'immunité contre ces maladies et possède même des propriétés curatives contre l'infection déclarée. Ces propriétés du sérum des animaux vaccinés doivent s'expliquer par la présence d'une certaine substance chimique qui paralyse l'action destructive du poison bactérien, tout en étant inoffensive pour les bactéries elles-mêmes, qui, ensemencées sur un tel sérum, s'y développent très bien et conservent leur virulence. Comme chez l'homme le bacille diphtéritique agit aussi par les toxines qu'il sécrète, on a songé à traiter la diphtérie par du sérum antitoxique, considéré comme un véritable spécifique. Cette idée a été réalisée récemment à Berlin à la clinique de Henoch. On a injecté à plusieurs malades atteints de diphtérie du sérum des moutons immunisés de Behring, et ces injections, même faites à dose élevée, n'ont pas eu de conséquences fâcheuses ; quant au résultat théra-

1. *Vratch* (en russe), 1892, n° 6, p. 161.
2. *Zeitschr. f. Hyg.*, 1892, XII I.
3. *Deuts. med. Wochenschr.*, 1890, n° 49.

peutique de ces injections, il fut le même qu'avec les autres modes de traitement. Henoch ne se croit pourtant pas en droit de tirer de ces expériences encore trop peu nombreuses des conclusions défavorables au nouveau mode de traitement[1].

De cette courte étude historique résumant tout ce qui a été fait jusqu'à présent sur l'immunisation contre la diphtérie, il ressort que les recherches ultérieures devront avoir en vue l'étude des procédés d'immunisation qui sont loin de pouvoir être regardés comme définitifs. Les recherches devront également porter sur des espèces animales diverses, puisque les différences tenant à l'espèce paraissent sous ce rapport jouer un rôle important.

Dans mes recherches personnelles, j'avais justement en vue : 1° d'étudier certains procédés d'immunisation appliqués avec succès contre d'autres maladies infectieuses ou basés sur les mêmes principes, mais non encore essayés dans la diphtérie, et 2° d'appliquer à d'autres espèces animales (chèvre) le procédé d'immunisation des moutons de Behring.

Mon travail a été fait au laboratoire de M. le professeur Straus, que je tiens à remercier très vivement de l'accueil qu'il m'a fait, et de ses conseils, que j'ai utilisés dans mes recherches.

Propriétés immunisantes du sérum du sang et des extraits des organes des animaux intoxiqués par le poison diphtéritique[2].

Mes tentatives d'immunisation des animaux contre la diphtérie à l'aide des liquides en question étaient basées sur les considérations suivantes :

En premier lieu on pouvait supposer que dans le sang et les organes des animaux empoisonnés avec des doses mortelles de poison diphtéritique on trouverait une sorte de vac-

1. *Berlin. klin. Wochenschr.*, 1893, n° 4, p. 101.
2. Pour plus de brièveté je me servirai de ce terme pour désigner les toxiques des cultures diphtéritiques sur bouillon âgées de 1 à 3 mois filtrées sur porcelaine.

cin, comme cela a lieu pour quelques autres maladies infectieuses. On connaît, par exemple, le procédé de vaccination des lapins contre la septicémie pneumonique, proposé en 1888 par Foà et Bonome, et consistant à se servir des organes broyés d'un lapin ayant succombé à l'inoculation intra-veineuse ou sous-cutanée d'une culture virulente de pneumocoque[1]. Un autre exemple du même genre est fourni par ce fait que du sang charbonneux, de la pulpe de rate charbonneuse confèrent aux moutons et aux lapins l'immunité contre le charbon[2].

En second lieu on pouvait supposer que dans l'organisme intoxiqué par le poison diphtéritique, à la suite de la lutte pour l'existence, il se forme, comme moyen de défense, des antitoxines et en quantité tellement considérable — avec certaines doses de poison — qu'on pourrait les utiliser pour l'immunisation d'autres animaux.

Les expériences se rapportant à cette partie de mon travail ont été conduites de la façon suivante : A des chiens ou des lapins — ceux-ci du reste en petit nombre — on injectait dans une veine une forte quantité de poison diphtéritique ; au bout de 20 à 40 heures, pendant lesquelles l'animal est manifestement malade, on le tue par la saignée. Le sang est recueilli dans un ballon stérilisé, à l'aide d'une canule placée dans la carotide. On prépare ensuite les extraits d'organes. A cet effet, ils sont coupés en petits morceaux et mélangés avec une solution de chlorure de sodium à 0,5 p. 100 et contenant 0,75 p. 100 d'acide phénique, ou avec de la glycérine pure ou diluée ; on les laisse ensuite macérer pendant 24 heures à la température de la chambre. Le lendemain, le tout est exprimé, avec une presse à main, à travers une toile fine. La filtration sur porcelaine, à l'aide de l'appareil de Kitasato avec la pompe à eau ordinaire, marche si lentement que j'ai été obligé d'y renoncer. La filtration n'est du reste pas tout à fait indispensable. En prenant toutes les précautions pour ne pas souiller le liquide, et en s'y prenant de façon à ce que les extraits contiennent près de 0,5 p. 100 d'acide phénique, on arrive à

1. Voir le travail de Mosny dans *Arch. de méd. expér.*, 1893, nº 2-2.
2. Roux. *Ann. de l'Inst. Pasteur*, t. V, p. 519.

ce que les accidents septicémiques soient minimes. En même temps, en procédant d'une façon aussi simple, on ne risque pas de perdre certains éléments du liquide, ce qui pourrait arriver avec la filtration sur porcelaine. Les extraits des divers organes obtenus de cette façon et le sérum du sang m'ont servi pour les expériences faites presque exclusivement sur des cobayes.

Les résultats de ces expériences peuvent être résumés comme il suit :

1° Si l'animal, intoxiqué par une forte quantité de poison diphtéritique, est sacrifié peu de temps après l'injection, son sérum se montre toxique pour les cobayes qu'il tue en provoquant les mêmes phénomènes qui s'observent après l'injection de petites quantités de poison diphtéritique. Par contre dans les extraits des organes (foie, rate, reins, poumons) il a été impossible, dans ces conditions, de constater une seule fois la présence du poison. Quant à l'action vaccinante du sérum ou des extraits d'organes de ces animaux, les expériences faites dans cette direction n'ont pas donné de résultats positifs.

2° Si l'animal (chien) empoisonné avec la même dose de poison diphtéritique n'était tué qu'au bout de 20 à 30 heures, son sérum n'était plus toxique, et, en second lieu, ce sérum, de même que les extraits d'organes incorporés à des cobayes communiquaient à ces animaux une résistance manifeste contre le poisson diphtéritique.

Les faits suivants nous montrent très nettement à quoi est due cette dernière action des liquides.

a) Si l'injection de contrôle était faite même le lendemain de l'injection de sérum ou d'extraits d'organes, la résistance des cobayes envers le poison diphtéritique était déjà manifeste ;

b) Si de deux cobayes injectés avec la même quantité du même sérum, l'un recevait l'injection de contrôle au bout de quelques jours et l'autre au bout de quelques semaines, on trouvait que le premier résistait mieux au poison diphtéritique que le second. Ce fait acquiert une grande importance quand on le compare à un fait identique que j'ai trouvé dans mes expériences avec le sérum du sang de la chèvre : j'ai pu

notamment constater que l'immunité conférée au cobaye par l'injection du sérum antitoxique s'affaiblit avec le temps.

c) Quand on procédait de la manière usitée communément dans l'immunisation par une vaccine quelconque, par les toxines additionnées de trichlorure d'iode par exemple, c'est-à-dire quand on faisait pendant un long temps des injections répétées de petites doses, les résultats étaient moins bons.

Tous ces faits montrent que le sérum et les extraits d'organes dont il est question, en communiquant aux cobayes une certaine résistance, agissent non pas comme un vaccin, qui, en exerçant son action lentement, ne confère à l'organisme le pouvoir de résister qu'au bout d'un certain temps, mais par le contre-poison qu'ils renferment tout comme le sérum antitoxique, et qui paralyse l'action du poison.

3° Il est évident que la quantité de ce contrepoison dans les liquides en question était très petite, ce qui explique le degré peu élevé de résistance contre le poison diphtéritique que j'arrivais à communiquer aux cobayes. Il est vrai qu'après l'injection de doses mortelles du poison, ces cobayes ne succombaient pas en deux ou trois jours, comme les cobayes témoins, avec des phénomènes d'empoisonnement aigu; mais ils devenaient malades, et, sauf quelques-uns, tombaient dans une cachexie progressive, pour succomber enfin en quelques semaines.

Après toutes ces expériences faites sur des chiens, il était intéressant de refaire les mêmes expériences sur un animal connu par son immunité naturelle contre la diphtérie, le rat par exemple. Comme cet animal peut supporter des quantités considérables de poison diphtéritique, sans trop en souffrir, on pouvait s'attendre à trouver dans son organisme une grande quantité d'antitoxines formées pendant la période d'empoisonnement. Mais deux expériences faites dans cette direction n'ont pas confirmé cette hypothèse. En effet, dans les extraits d'organes des rats intoxiqués avec des quantités considérables de poison diphtéritique (ou de cultures), il a été impossible de constater la présence des antitoxines (par la voie d'immunisation des cobayes) ni celle du poison diphtéritique.

On voit donc que toutes ces expériences m'ont permis d'observer un certain nombre de faits intéressants au point de vue théorique. Quant au côté pratique de la question — trouver un procédé d'immunisation contre la diphtérie — mes recherches m'ont donné des résultats négatifs.

Étude expérimentale sur les propriétés immunisantes des corps des bacilles diphtéritiques.

D'après les observations actuelles relatives à l'immunisation des animaux contre la diphtérie, on admet que les principes immunisants des vaccines employées sont constitués par les produits de sécrétion des bacilles diphtéritiques. Les uns admettent avec Behring qu'il s'agit du virus lui-même; d'autres pensent avec Fraenkel, que c'est un autre corps différent du virus. Mais une question assez importante n'a pu encore être étudiée : c'est celle de savoir si les corps mêmes des bactéries se trouvant toujours en certaine quantité dans les vaccines ne peuvent revendiquer une certaine part dans les effets immunisants, ou si, d'une façon générale, le principe immunisateur n'est pas renfermé dans les corps mêmes des bactéries?

Et pourtant les recherches faites dans cette direction sur la fièvre typhoïde et consignées dans un des chapitres du travail de Brieger, Kitasato et Wassermann déjà cité, montrent toute l'importance de cette question. Ces auteurs ont notamment trouvé que la substance immunisante des cultures typhiques est 1° un corps différent des toxines, et 2° que ce corps fait partie des cellules des bacilles dont on peut l'extraire à un état de concentration telle qu'on pourrait même espérer s'en servir dans un but thérapeutique[1]. Bien que ces résultats ne soient pas définitivement établis, j'ai pensé néanmoins que l'étude de l'action des corps des bacilles diphtéritiques sur les animaux ne serait pas dépourvue de tout intérêt. C'est à cette étude qu'a été consacrée la seconde partie de mon travail.

Les corps des bacilles étaient obtenus des cultures diphté-

1. *l. c.* p. 178-182.

ritiques vieilles de six à huit semaines, que je filtrais soit à travers la bougie de Chamberland arrangée dans ce but par Wolkow[1], soit à travers un filtre ordinaire en papier, en prenant toutes les précautions pour ne pas souiller mes cultures. Dans les deux cas, le résidu, composé de bacilles, était lavé à l'eau stérilisée pour enlever autant que possible les produits de leur sécrétion et ensuite émulsionné soit avec de la glycérine à 25 p. 100, soit avec de l'eau alcaline contenant ou 0,5 p. 100 de bicarbonate de soude ou 0,05 p. 100 de soude; on laissait ensuite pendant quelques jours l'émulsion épaisse ainsi préparée, en la chauffant tous les jours pendant 20 à 30 minutes à une température de 65°-70°. Sur les préparations microscopiques faites avec ces émulsions, on voyait une masse granuleuse épaisse et très peu de corps de bacilles ayant conservé leur forme. Dans quelques cas, les expériences ont été faites avec des bacilles émulsionnés dans l'eau et non chauffés, et alors la filtration des cultures était faite exclusivement avec l'appareil de Wolkow, qui permet d'éviter toute souillure des cultures. Ces émulsions étaient ensuite additionnées de 0,5 p. 100 d'acide phénique, et les bacilles y succombaient ordinairement au bout de sept à dix jours.

Toutes ces émulsions étaient injectées sous la peau des cobayes à la dose de 1 à 5 cc. à des intervalles de huit à quinze jours entre chaque injection. Suivant la dose du liquide injecté, l'injection provoquait une infiltration locale plus ou moins dure qui disparaissait au bout de quelques jours. Dans certains cas, l'infiltration s'ulcérait, et l'ulcération se cicatrisait ensuite lentement. L'état général de l'animal restait normal.

Quand le cobaye avait ainsi reçu 20 à 25 cc. d'émulsion, on étudiait sa résistance envers le poison diphtéritique injecté à dose mortelle.

Les résultats de ces expériences se résument en ceci :

Les corps des bacilles diphtéritiques, traités de la manière qui vient d'être décrite et injectés à la dose indiquée à des cobayes se montrent inoffensifs; en même temps, leur pou-

1. *Arch. de méd. expérim.*, 1892, n° v., p. 671.

voir immunisant est très faible et inconstant. Sur douze cobayes traités de cette façon, trois seulement ont plus ou moins résisté au poison diphtéritique, et encore le degré d'immunité qu'ils ont acquis était extrêmement faible. Ainsi, le sérum d'un de ces cobayes pris un mois après l'intoxication diphtéritique et injecté à un autre cobaye à la dose de 1 cc. pour 100 gr. de poids, n'a exercé sur le second aucune action vaccinante.

Si l'on compare ces résultats à ceux fournis par les cultures chauffées à 65° ou traitées par le trichlorure d'iode, qui, à la dose de 10 à 20 cc. confèrent, dans la majorité des cas, aux cobayes l'immunité contre la diphtérie (Fraenkel, Behring), on voit que l'opinion de Brieger, Kitasato et Wassermann, d'après lesquels la substance immunisante doit être cherchée dans la cellule bactérienne et non pas dans ses produits de sécrétion, ne peut être acceptée pour ce qui est de la diphtérie.

Dans une troisième série d'expériences je me suis proposé d'étudier l'action sur les bacilles diphtéritiques et leurs toxines de quelques corps chimiques connus par leur pouvoir désinfectant. J'avais principalement en vue de trouver un corps qui, comme le trichlorure d'iode, aurait pu être utilisé pour la préparation des vaccins.

Iode. — Comme l'iode, sous forme d'eau iodée ou de liquide de Gram, employé à la place du trichlorure d'iode, aurait donné à Roux et Vaillard des résultats excellents dans l'immunisation contre le tétanos[1], j'ai expérimenté cette substance dans l'immunisation contre la diphtérie. Les résultats que j'ai obtenus ont été tout différents. L'eau iodée additionnée en proportion de 1 : 1 ou de 2 : 1 au poison diphtéritique n'a en rien atténué l'action destructive de ce dernier. Ainsi, 3 cobayes sont injectés sous la peau avec un mélange à parties égales d'eau d'iodée et de poison diphtéritique : le premier reçoit 1 cc. de cette solution et meurt au bout de 48 heures; le second, qui a reçu 0,8 cc., succombe au bout de 3 jours, et le troisième, chez lequel la dose a été de 0,5 cc., survit

1. *Annales de l'Inst. Pasteur*, VI et *id.* 1893, 2

5 jours. A l'autopsie on a trouvé le tableau typique de l'intoxication diphtéritique aiguë : œdème du tissu cellulaire souscutané au point d'injection, pleurésie, hyperémie des poumons, des capsules surrénales et de l'intestin grêle. J'ai donc renoncé à l'iode, après avoir perdu de cette façon plusieurs cobayes.

Les expériences avec le liquide de Gram ont donné des résultats qui n'étaient guère meilleurs. Le poison diphtéritique était à la vérité notablement atténué, de sorte que l'adjonction de liquide de Gram permettait d'introduire 0,5 à 1 cc. de poison diphtéritique à une dose fort supérieure à la dose mortelle ; mais après trois ou quatre de ces injections, les cobayes commençaient souvent à maigrir et finissaient par succomber quelques semaines après dans un état de cachexie extrême. Quant aux cobayes qui avaient bien supporté une série de ces injections, ils ne montraient pas la moindre résistance à l'égard des injections ou de l'infection de contrôle.

Ozone. — L'action intense que ce gaz exerce sur les combinaisons organiques et les micro-organismes m'a conduit à étudier son influence sur les cultures diphtéritiques, les cultures filtrées et les *bacilles* filtrés à travers la bougie Chamberland et lavés à l'eau stérilisée. Pour préparer l'ozone, j'avais recours au procédé d'Houzeau, un des meilleurs d'après Wurtz[1]. Le liquide soumis à l'action de l'ozone, était placé dans une éprouvette stérilisée, dont le bouchon d'ouate était traversé par un tube en verre qui amenait le gaz en question. L'extrémité du tube arrivait jusqu'au fond de l'éprouvette, de sorte que pendant tout le temps que le gaz se dégageait le liquide se trouvait constamment traversé par des bulles d'ozone qui barbotaient à travers. L'ozonisation du liquide était continuée pendant une à deux heures jusqu'à ce qu'on ait fait passer un demi à un litre de gaz. Les résultats obtenus étaient les suivants :

1° Les cultures diphtéritiques filtrées, traitées de la façon qui vient d'être décrite, perdaient très peu de leur toxicité, comme le montrent les exemples suivants. Trois cobayes

1. Wurtz, *Dict. de chimie*, t. I., p. 719.

reçoivent sous la peau : le premier, 0,5 cc. de poison diphtéritique en nature; le second, 0,5 cc., le troisième, 1 cc. de poison diphtéritique préalablement ozonisé. Le premier cobaye meurt au bout de six jours; le second après être resté longtemps malade (il se déclara même, au point d'injection, une nécrose qui aboutit à l'ulcération), finit par se rétablir, mais très lentement; le troisième succombe au bout de vingt-quatre heures.

2° Les émulsions des bacilles lavés qui, ensemencés sur du bouillon, donneront des cultures virulentes, ne contiennent après ozonisation que des bacilles morts. Les cobayes supportaient des quantités considérables de ces émulsions avec la même indifférence que lorsqu'on leur injectait ces émulsions chauffées à 65-70°.

3° Les cultures virulentes sur bouillon étaient, après ozonisation faite suivant notre procédé, aussi toxiques que les cultures filtrées également soumises à l'ozonisation.

Quant aux résultats fournis par les expériences sur l'immunisation par les cultures virulentes ou les cultures filtrées, ozonisées, dans les deux cas ils étaient aussi négatifs que ceux d'immunisation par de petites quantités des mêmes liquides en nature.

Permanganate de potasse. — Les mêmes considérations qui m'ont fait essayer l'ozone m'ont aussi conduit à faire, dans la même direction, quelques expériences avec le permanganate de potasse. Quand on mélange une solution de ce sel avec des cultures diphtéritiques dans le bouillon ou avec des cultures filtrées, on obtient une masse épaisse qu'on peut introduire en quantités considérables sous la peau des cobayes, sans que les animaux en soient sérieusement incommodés. Toute la réaction se limite à la formation, au point d'inoculation, d'un empâtement qui disparaît peu à peu sans laisser de traces. Ces injections ont été faites à quatre cobayes, auxquels à plusieurs reprises on a introduit sous la peau jusqu'à 10 cc. de ce mélange. Soumis ensuite aux injections de contrôle de cultures diphtéritiques très virulentes, ces cobayes ont succombé quatre à sept jours plus tard que les cobayes témoins. C'est à ce résultat insignifiant qu'ont abouti nos expériences.

Je tiens, en terminant, à rapporter encore trois expériences, qui, tout en étant isolées, n'en sont pas moins intéressantes.

I. Comme l'ont montré les recherches de Gamaléia [1], la pepsine et la trypsine détruisent en quelques heures le poison diphtéritique (bien qu' « elles laissent intacte la substance qui amène la cachexie chez les animaux »). J'ai utilisé ce fait pour voir si dans le bouillon diphtéritique traité par la trypsine et privé ainsi de sa toxicité il ne resterait pas de substances immunisantes. Comme avec la pancréatine du commerce j'avais perdu plusieurs animaux, grâce à l'action destructive que cette pancréatine exerçait sur les tissus de l'animal, j'ai essayé de la remplacer par l'extrait aqueux de pancréas du chien, préparé en prenant toutes les précautions contre la souillure. 10 à 15 cc. de cultures diphtéritiques filtrées étaient additionnés de quelques gouttes d'extrait, et le mélange laissé pendant quelques heures à l'étuve à 37°. Le liquide perdait dans ces conditions sa toxicité, et j'ai pu injecter jusqu'à 5 cc. de ce liquide sous la peau d'un cobaye sans que l'animal en fût incommodé. En plusieurs fois le cobaye avait ainsi reçu 16 cc. de ce liquide et restait toujours bien portant. Soumis ensuite à l'injection de contrôle, ce cobaye a montré une résistance considérable envers le poison diphtéritique, et, tandis que le cobaye témoin et un autre cobaye ont succombé au bout de trente heures, le cobaye préparé a encore vécu un mois.

II. Nous avons déjà vu que Behring avait, entre autres résultats, signalé les propriétés immunisantes de l'exsudat pleurétique des cobayes ayant succombé à la diphtérie. Zimmer, en se basant sur les expériences de Fraenkel et les siennes, a nié ce fait.

L'expérience que je vais rapporter vient à l'appui de l'opinion de Behring. J'ai introduit sous la peau d'un cobaye, en plusieurs fois, 12 cc. d'exsudat pleurétique d'un chien ayant succombé à l'injection d'une forte quantité de poison diphtéritique. Tout le poumon droit de ce chien était tuberculeux,

(1) Comptes rendus de la *Soc. de biologie*, séance du 20 février 1892.

ce qui expliquait la présence d'une pleurésie qu'on n'observe ordinairement pas chez ces animaux quand ils succombent à l'empoisonnement diphtéritique. Ce cobaye, chez lequel il s'était formé au point d'inoculation une ulcération tuberculeuse, a très bien supporté l'injection d'une dose mortelle de poison diphtéritique qui a tué le cobaye témoin et deux autres, et a succombé deux mois après de tuberculose généralisée.

III. La troisième expérience se rapporte à la tentative d'immunisation par la voie stomacale. D'après Behring, ce procédé donne quelquefois de bons résultats chez le lapin. Pour cette expérience j'ai pris un lapin, et un cobaye que j'ai nourris pendant un mois avec du son qu'on avait additionné avec du poison diphtéritique. Le cobaye prenait ainsi tous les jours environ 25 cc. de poison; le lapin, une dose double, c'est-à-dire 50 cc. La santé de ces animaux ne paraissait pas se ressentir de cette nourriture. Au bout de deux mois, les deux animaux furent soumis aux injections de contrôle. Le cobaye s'est montré tellement résistant, qu'il a survécu un mois à l'injection d'une dose mortelle de poison diphtéritique qui a tué un cobaye témoin en trente heures. Par contre, le lapin s'était montré aussi sensible au poison que le lapin témoin. Parmi les lésions trouvées à l'autopsie il est intéressant de noter en premier lieu une néphrite hémorragique des plus accusées.

Il me reste à mentionner encore quelques tentatives d'immunisation du cobaye par l'injection sous-cutanée de très petites doses de cultures virulentes ou filtrées. Ces tentatives se sont terminées par un complet échec : après deux ou trois injections, les animaux tombaient dans un amaigrissement progressif et succombaient avec des phénomènes de cachexie extrême. Ce fait confirme donc l'expérience faite antérieurement par un certain nombre d'auteurs que nous avons cités, à savoir qu'il est impossible de conférer par ce procédé l'immunité aux cobayes.

EXPÉRIENCES D'IMMUNISATION DE LA CHÈVRE CONTRE LA DIPHTÉRIE

Les expériences qui viennent d'être rapportées ne m'ont donc pas donné d'indications relatives à un procédé d'immunisation rapide, et ont de plus montré que les cobayes et les lapins se prêtent mal à l'étude de la question dont je m'occupais. J'ai alors entrepris d'immuniser un animal d'une espèce plus forte, en suivant à peu près la méthode adoptée par Behring pour l'immunisation de ses moutons. Cette expérience a duré cinq mois, et, bien que je fusse obligé de l'interrompre avant qu'elle ne fût terminée, je crois pourtant devoir communiquer ici mes résultats, qui paraissent présenter un certain intérêt pour les recherches ultérieures.

J'ai choisi pour cette expérience une chèvre *laitière*, en me guidant dans ce choix par les considérations suivantes :

D'abord j'ai voulu, entre autres choses, voir si les propriétés spécifiques antitoxiques du lait des animaux immunisés découvertes par Ehrlich et confirmées pour le tétanos et le choléra existent aussi dans le lait des animaux vaccinés contre la diphtérie. En second lieu, si ce fait venait à se confirmer, j'avais dans le lait un critérium commode permettant de suivre la marche de l'immunisation sans avoir recours aux saignées fréquentes. Malheureusement, ma chèvre, sans cause connue, cessa de donner du lait au moment où mon sérum commença à manifester des propriétés antitoxiques.

L'immunisation de l'animal était conduite de la façon suivante : On commença par injecter sous la peau ou dans le péritoine de la chèvre des cultures diphtéritiques filtrées; ces cultures sur bouillon très virulentes étaient, avant l'injection, chauffées pendant une heure à 63-70°. Venait ensuite l'injection de mêmes cultures filtrées mais traitées par le trichlorure d'iode d'après le procédé de Behring. En dernier lieu on injectait les cultures filtrées, n'ayant subi aucune préparation. De plus, au commencement de l'immunisation, la chèvre a reçu pendant plusieurs jours, avec du son qu'elle prenait,

des cultures filtrées et même des cultures non filtrées à la dose de 100 à 150 cc. par repas. Elle prenait fort bien ce mélange, et a ainsi pris près d'un litre et demi de culture sans que sa santé s'en soit ressentie.

A partir de la seconde semaine, on examinait tous les deux ou trois jours le pouvoir immunisant de son lait, de la manière habituelle : un cobaye recevait 5 à 10 cc. de lait dans le péritoine, et deux ou trois jours après était soumis à une injection de contrôle de poison diphtéritique ou de cultures vivantes. Ces expériences ont été faites pendant deux mois et pendant ce temps on n'a pas obtenu une seule fois des résultats positifs bien nets. Quand la chèvre commença à ne plus donner de lait, il a fallu recourir aux saignées, qui ont été faites trois fois, au bout de deux, trois et quatre mois et demi. Le sérum obtenu était ensuite étudié au point de vue de ses propriétés immunisantes et curatives. Les résultats ont été les suivants :

Le sérum obtenu par la première saignée possédait déjà des propriétés immunisantes, mais à un degré très faible. Cinq cobayes injectés dans le péritoine avec ce sérum à la dose de 0,5 à 1 cc. par 100 gr. de poids et injectés le lendemain avec une culture sur bouillon vieille de deux jours, ont eu une survie supérieure de deux à trois jours, à celle des cobayes témoins. Un cobaye injecté, puis traité par ce sérum, a succombé dans le même délai qu'un cobaye témoin.

Le sérum fourni par la seconde saignée présentait déjà un pouvoir immunisant plus accusé. Sur trois cobayes qui avaient reçu ce sérum à la dose respective de 0,25, 0,5 et 1 cc. par 100 gr. de poids, et qui furent injectés le lendemain avec du poison diphtéritique, le premier a vécu neuf jours, le second quatre semaines, le troisième cinq semaines; leurs témoins respectifs ont succombé au bout de quarante heures. Mais, comme le sérum de la première saignée, celui de la seconde était dépourvu des propriétés curatives.

Enfin la troisième saignée a fourni un sérum encore plus actif, bien que l'émission sanguine fût faite à un moment très défavorable, à savoir seulement cinq jours après la dernière injection de poison diphtéritique, c'est-à-dire à un moment

où le degré d'immunité acquise, comme on le sait, s'abaisse un peu.

Ce sérum injecté, dans le péritoine des cobayes même à la dose de 0,25 cc. par 100 gr. de poids, les rendait tellement résistants que les doses minimes mortelles de poison qui tuaient les cobayes témoins en deux ou trois jours ne provoquaient chez les cobayes vaccinés que de la réaction locale sous forme d'infiltration et ne troublaient en rien l'état général. En outre, les propriétés antitoxiques de ce sérum pouvaient très nettement être appréciées *in vitro*.

Si à du poison diphtéritique on ajoutait de ce sérum même en petite quantité, par exemple en proportion de une partie de sérum pour deux à cinq de poison, la toxine diphtéritique perdait immédiatement sa toxicité, et le mélange pouvait être injecté sans inconvénient pour l'animal à la dose de 0,5 cc., c'est à dire à une dose 5 fois supérieure à la dose minima mortelle. La quantité de sérum qu'on introduisait était alors si minime que le résultat ne pouvait s'expliquer que par l'action directe, du sérum sur le poison, dans le mélange. En même temps, si dans un tel mélange de bouillon et de sérum on ensemençait des bacilles diphtéritiques, ceux-ci se développaient assez bien et conservaient leur virulence.

Un certain nombre de cobayes injectés avec ce sérum furent ensuite soumis aux injections de contrôle de cultures diphtéritiques vivantes. Ces expériences ont montré que les quantités de sérum suffisantes pour immuniser les cobayes contre le poison diphtéritique (à la dose minima mortelle) ne suffiraient pas pour les immuniser contre l'infection avec des bacilles vivants. Même à la dose de 2 cc. par 100 gr. de poids, ce sérum n'a pas préservé un cobaye de la mort, qui, il est vrai, est arrivée chez lui plus tard que chez le cobaye témoin. Ce fait peut s'expliquer évidemment par la prolifération des bacilles dans le corps de l'animal. Dans ces conditions, les bacilles ont probablement sécrété une quantité telle de toxine qu'elle n'a pu être complètement neutralisée par les antitoxines du sérum, qui en dernier lieu s'est donc montré insuffisamment énergique comme action immunisante.

En terminant mon travail, je tiens à remercier vivement M. Gamaléia, auquel je dois le plan général de mes recherches.

Voici la relation de quelques expériences de la première série :

A. — 3 *août* 1892, *au soir*. — Un chien reçoit dans la veine saphène 5 cc. de poison diphtéritique.

4 *août au matin*. — On injecte encore 10 cc. du même poison, et une heure après on tue l'animal par saignée. Les extraits faits avec ses organes et son sérum sont conservés avec 0,5 p. 100 d'acide phénique et servent pour des expériences sur des cobayes.

1. Cobaye de 750 grammes :

4 *août*. — Injection sous-cutanée de 7 cc. de sérum.

6 *août*. — Au point d'injection, infiltration dure localisée.

10 *août*. — L'infiltration a notablement diminué. L'animal a l'air malade et pèse 635 gr.

12 *août*. — Mort. A l'autopsie : dégénérescence graisseuse du foie, hyperémie des poumons; léger exsudat dans les plèvres.

2. Cobaye de 580 grammes :

4 *août*. — Injection sous-cutanée de 5 cc. de sérum.

6 *août*. — Infiltration dure étendue au point d'inoculation.

12 *août*. — Nécrose partielle de la peau au point d'inoculation.

15 *août*. — Formation d'une petite ulcération ronde. L'animal pèse 585 gr.

16 *août*. — Injection sous-cutanée de 4 cc. de sérum.

18 *août*. — Au point d'inoculation, légère infiltration qui peu à peu s'ulcère.

22 *août*. — Injection sous-cutanée de 3 cc. de sérum.

24 *août*. — Infiltration considérable.

1er *sept*. — L'animal pèse 545 gr. Les ulcérations se sont cicatrisées. A partir de ce jour, amaigrissement progressif.

2 *oct*. — L'animal pèse 330 gr. Mort avec des phénomènes de cachexie.

3. Cobaye de 560 grammes :

3 *août*. —	Injection	sous-cutanée de	5 cc.	de sérum.
16 *août*. —	—	—	4,5	—
22 *août*. —	—	—	3	—
1er *sept*. —	—	—	5	—

Après la 3e injection, l'animal se met à maigrir.

3 *oct.* — Poids, 370 gr.

5 *nov*. — Poids, 290 gr. Mort avec des phénomènes de cachexie extrême.

4. Cobaye de 700 grammes :

4 *août*. — Injection sous-cutanée de $3^{cc},5$ d'extrait de poumons.

10 *août*. — Nouvelle injection identique à la précédente.

16 *août*. — Injection de $4^{cc},5$ de même extrait. Pendant quelques jours une infiltration persiste au point d'inoculation.

22 *août*. — Injection comme précédemment. Infiltration au point d'injection.

1er *sept*. — Injection comme précédemment. Infiltration au point d'injection.

3 *oct*. — L'animal pèse 585 gr. Injection de $0^{cc},5$ de poison diphtéritique.

5 *oct*. — L'animal est mort en même temps qu'un cobaye témoin.

D'autres cobayes ont été injectés avec des extraits de rate, de foie, de reins, à la même dose et aux mêmes intervalles que dans l'expérience qui vient d'être rapportée. Après l'injection de contrôle de poison diphtéritique, tous ces animaux ont succombé presque en même temps que les cobayes témoins.

B. — 5 *oct*. 1892. — Un chien reçoit dans la veine saphène 5 cc. de poison diphtéritique très toxique.

6 *oct*. — L'animal est très malade. On le tue (24 heures après l'injection) par saignée. Pour les expériences, on prend son sérum, et les extraits de foie et des poumons préparés avec de la glycérine à 20 p. 100.

1. Cobaye de 480 grammes :

8 *oct*. — Injection intra-péritonéale de 6 cc. de sérum.

14 *oct*. — L'animal pèse 430 gr. et est bien portant. Injection sous-cutanée de 0,2 cc. de poison diphtéritique.

(Cette injection tue le cobaye témoin et quatre autres cobayes — témoins dans d'autres expériences — au bout de 2 à 3 jours.)

Formation, au point d'inoculation, d'une infiltration qui plus tard s'ulcère.

30 *oct*. — L'animal pèse 470 gr.

14 *nov*. — Mort. Poids, 380 gr. A l'autopsie on n'a trouvé (au microscope) qu'une dégénérescence graisseuse du foie, et de l'hyperémie des poumons.

2. Cobaye de 560 grammes :

7 *oct*. — Injection intra-péritonéale de 6 cc. du même sérum.



11 *nov.* — Injection de contrôle avec un poison diphtéritique moins fort.

21 *nov.* — Meurt trois jours plus tard que le cobaye témoin.

3. Cobaye de 480 grammes :

7 *oct.* — Injection intra-péritonéale de 5 cc. d'extrait de foie.

8 *oct.* — Injection sous-cutanée de 0cc,2 de poison diphtéritique qui tue en trois jours le cobaye témoin. Formation d'une infiltration considérable au point d'inoculation.

22 *oct.* — L'animal meurt après avoir considérablement maigri.

4. Cobaye de 670 grammes :

7 *oct.* — Injection intra-péritonéale de 5 cc. d'extrait de foie.

14 *oct.* — Injection sous-cutanée de 0cc,2 de poison diphtéritique qui tue le cobaye témoin au 3e jour. Amaigrissement progressif.

26 *oct.* — Mort. Poids, 370 gr.

5. Cobaye de 460 grammes :

7 *oct.* — Injection intra-péritonéale de 5 cc. d'extrait de poumons.

8 *oct.* — Injection sous-cutanée de 0cc,2 de poison diphtéritique, qui tue le cobaye témoin en trois jours.

Infiltration considérable au point d'inoculation. Amaigrissement progressif. Mort le 20 octobre.

6. Cobaye de 450 grammes :

7 *oct.* — Injection intra-péritonéale de 5 cc. d'extrait de poumons.

14 *oct.* — Injection sous-cutanée de 0,2 cc. de poison diphtéritique.

Infiltration considérable au point d'inoculation. Amaigrissement progressif. Mort le 20 octobre.

C. — 14 *oct.* 1892. — Un chien reçoit dans la veine saphène 20 cc. de poison diphtéritique moins toxique que dans l'expérience précédente. Le lendemain, l'animal, très malade, est tué par saignée. Pour les expériences, on prend son sérum et les extraits de plusieurs organes préparés avec de la glycérine pure. Avant d'être injectés à des cobayes, les extraits étaient dilués avec de l'eau stérilisée.

1. Cobaye de 460 grammes :

16 *oct.* — Injection intra-péritonéale de 8 cc. de sérum.

24 *oct.* — Injection sous-cutanée de 0,3 cc. de poison diphtéritique qui tue le cobaye témoin en trois jours.

17 *nov.* — Le cobaye pèse 330 gr.

27 *nov.* — Injection sous-cutanée de 0,05 cc. d'une culture sur bouillon vieille de huit jours.

28 *nov.* — L'animal succombe en même temps qu'un cobaye témoin.

2. Cobaye de 520 grammes :

20 *oct.* — Injection intra-péritonéale de 2 cc. d'extrait de foie.

22 *oct.* — Même injection.

24 *oct.* — Injection sous-cutanée de 0,3 cc. de poison diphtéritique qui tue le cobaye témoin en quatre jours.

Formation d'une escarre sèche au point d'inoculation. L'animal reste bien portant.

2 *nov.* — Injection intra-péritonéale de 2 cc. de même extrait de foie.

19 *nov.* — Même injection.

22 *nov.* — Poids, 480 gr. Injection sous-cutanée de 0,05 cc. d'une culture diphtéritique vieille de deux jours qui tue le cobaye témoin en 24 heures.

27 *déc.* — Poids, 485 gr. L'animal est bien portant.

7 *janv.* 1893. — Mort à la suite d'une injection d'extrait de foie mal faite.

3. Cobaye de 520 grammes :

20 *oct.* — Injection intra-péritonéale de 2 cc. d'extrait de rate.

22 *oct.* — Même injection.

24 *oct.* — Poids, 500 gr. Injection sous-cutanée de $0^{cc},3$ de poison diphtéritique qui tue le cobaye témoin en quatre jours.

Infiltration considérable au point d'inoculation.

2 *nov.* et 17 *nov.* — Injection de 2 cc. de même extrait. Commencement de l'amaigrissement progressif.

27 *déc.* — Poids, 315 gr. L'animal commence à se rétablir.

6 *mars* 1893. — Poids, 550 gr. Injection sous-cutanée de 0,1 cc. de poison diphtéritique. Mort le lendemain avec tous les phénomènes d'intoxication diphtéritique.

D. Cobaye de 375 grammes :

29 *août.* — Injection sous-cutanée de 3 cc. d'extrait d'organes (foie, rate et poumons ensemble) d'un rat qui a été tué 40 heures après une injection sous-cutanée de 10 cc. de poison diphtéritique.

5 *sept.* — Injection de 4 cc. de même extrait.

24 *sept.* — Injection de 5 cc. d'extrait d'organes d'un autre rat tué 30 heures après avoir été injecté avec 10 cc. de poison diphtéritique.

Les trois injections n'ont pas provoqué de réaction locale ni générale.

6 *oct.* — Poids, 410 gr. Injection sous-cutanée de 0 cc. 25 de poison diphtéritique. Mort au bout de 30 heures en même temps que le cobaye témoin.

Quelques expériences de la seconde série :

1. Cobaye de 345 grammes :

3 *juin* 1892. — Injection sous-cutanée de 2 cc. d'une émulsion (dans de l'eau contenant 0,5 p. 100 de bi-carbonate de soude) de corps de bacilles chauffée plusieurs fois à 65°.

6 *juin*. — Même injection.

11 *juin*. — — —

13 *juin*. — Même injection à la dose de 2,5 cc.

24 *juil*. — Même injection.

1er *août*. — Même injection de 3 cc.

14 *août*. — —

Plusieurs de ces injections ont provoqué une petite infiltration dure.

3 *oct*. — Poids, 4,05 gr. Injection de 0,5 cc. de poison diphtéritique.

4 *oct*. — Mort en même temps que le cobaye témoin. A l'autopsie, lésions caractéristiques de l'intoxication diphtéritique.

2. Cobaye de 740 grammes :

20 *juill*. 92. — Injection sous-cutanée de 3 cc. d'une émulsion (dans de l'eau contenant 0.05 p. 100 de soude) de corps de bacilles, chauffée plusieurs fois à 65°.

6 *août*. — Injection de 1cc,5 de même émulsion.

24 *août*. — — 5 — —

20 *oct*. — — 7 — —

Chaque injection provoquait une infiltration locale qui quelquefois s'ulcérait. L'animal mange bien tout le temps et ne diminue pas de poids.

14 *oct*. — Poids 670 gr. Injection sous-cutanée de 0,2 cc. de poison diphtéritique qui tue le cobaye témoin en deux jours. Formation chez le cobaye vacciné d'une infiltration vaste, au point d'inoculation.

21 *nov*. — Poids 530 grammes. Le cobaye est tué par saignée; son sérum injecté à un autre cobaye à la dose de 1 cc. pour 100 gr. de poids ne montre pas de propriétés immunissantes.

3. Cobaye de 680 grammes :

7 *sept*. — Injection sous-cutanée de 3 cc. de la même émulsion qui a servi dans l'expérience précédente.

9 *sept*. — Même injection de 5 cc.

20 *sept*. — Même injection de 5 cc.

11 *oct.* — Poids 540 gr. Injection de 0cc,5 de poison diphtéritique. Le cobaye témoin succombe au bout de trois jours. Chez le cobaye vacciné, infiltration étendue au point d'inoculation. Amaigrissement progressif.

16 *déc.* — Poids 370 gr. Atrophie musculaire; parésie des membres postérieurs.

30 *déc.* — Mort avec des phénomènes de cachexie extrême.

4. Cobaye de 420 grammes :

28 *juill.* — Injection sous-cutanée de 1cc,5 d'une émulsion de corps de bacilles dans de la glycérine à 20 p. 100.

1 *août.* — Même injection à la dose de 1 cc.

6 *août.* —	—	—	1
16 *août.* —	—	—	3
24 *août.* —	—	—	3
9 *sept.* —	—	—	4,5.

Vaste infiltration aux points d'injection.

24 *oct.* — Poids, 370 gr. Injection de 0cc,3 de poison diphtéritique qui tue le cobaye témoin en huit jours.

15 *déc.* — Mort avec des phénomènes de cachexie.

Immunisation de la chèvre (poids 38 kilogrammes) :

17 *oct.* — Injection intra-péritonéale de 7 cc. de poison diphtéritique chauffé à 70° pendant une heure.

20 *oct.* — Injection sous-cutanée de 16 cc. de poison diphtéritique chauffé à 68° pendant une heure.

23 *oct.* — Injection intra-péritonéale de 8 cc. de poison diphtéritique chauffé à 67° pendant une heure.

26 *oct.* — Injection sous-cutanée de 15 cc. de poison diphtéritique chauffé à 64-67° pendant une heure.

29 *oct.* — Injection intra-péritonéale de 16 cc. de poison diphtéritique chauffé à 65° pendant une heure.

1er *nov.* — Injection sous-cutanée de 24 cc. de poison diphtéritique chauffé à 66-70° pendant une heure.

Pendant tout ce temps la chèvre prenait tous les jours avec sa nourriture 100 à 130 cc. de poison diphtéritique.

8 *nov.* — Injection sous-cutanée de 1cc,5 de poison qui tue un gros chien en 48 heures.

10 *nov.* — Formation d'une infiltration notable au point d'inoculation. La chèvre a l'air malade; elle mange peu, et son lait a considérablement diminué de quantité.

20 *nov.* — L'animal est complètement rétabli. Injection sous-cutanée de 15 cc. de poison diphtéritique chauffé à 63-67°.

30 *nov.* — Injection de 6 cc. d'une émulsion de bacilles, contenant 0,05 p. 100 de soude et préalablement chauffée. Infiltration au point d'inoculation.

14 *déc.* — Émission sanguine par saignée de l'artère faciale. On recueille environ 100 cc. de sang.

20 *déc.* — Injection sous-cutanée de 8 cc. de culture sur bouillon, à laquelle, 24 heures avant l'injection, on avait ajouté du trichlorure d'iode dans la proportion de 400 : 1.

2 *janv.* 1893. — Injection de 10 cc. de poison diphtéritique (qui à la dose de 0,1 cc. tuait le lapin en 4 jours) additionné de trichlorure d'iode dans la proportion de 300 : 1.

9 *janv.* — Même injection à la dose de 15 cc.

L'animal a l'air malade et ne mange rien (pendant trois jours).

18 *janv.* — Injection sous-cutanée de $1^{cc},5$ du même poison diphtéritique en nature.

22 *janv.* — Infiltration dure au point d'inoculation.

L'animal a l'air très malade et ne mange rien pendant plusieurs jours. Température, 39°.

26 *janv.* — Saignée de l'artère faciale gauche. On prend 80 cc. de sang.

15 *fév.* — Injection de $1^{cc},5$ du même poison que précédemment.

28 *fév.* — Même injection.

5 *mars.* — Saignée de la jugulaire externe. On prend 180 cc. de sang.

Quelques expériences avec le sérum provenant de la saignée du 5 mars :

1. Cobaye de 650 grammes :

6 *mars.* — Injection intra-péritonéale de 1 cc. de sérum.

7 *mars.* — Injection de $0^{cc},1$ de poison diphtéritique dans la cuisse. (Le cobaye témoin est trouvé mort au quatrième jour.)

13 *mars.* — Nécrose limitée de la peau au point d'inoculation.

20 *mars.* — L'ulcération s'est cicatrisée. Le cobaye est bien portant.

22 *mars.* — Poids 530 gr. Le cobaye est bien portant.

2. Cobaye de 550 grammes :

6 *mars.* — Injection intro-péritonéale de 1 cc. de sérum.

7 *mars.* — Injection sous-cutanée de 0,1 cc. de poison diphtéritique.

14 *mars.* — Poids 580 gr. Infiltration considérable au point d'inoculation.

20 *mars.* — Poids 600 gr. Le cobaye reste bien portant.

3. Cobaye de 550 grammes.

6 *mars*. — Injection intra-péritonéale de 3 cc. de sérum.

7 *mars*. — Injection sous-cutanée de 0^{cc},1 de poison diphtéritique.

14 *mars*. — Infiltration légère au point d'inoculation. Injection sous-cutanée de 3 cc. de sérum.

18 *mars*. — Poids 630 gr. Injection sous-cutanée de 0^{cc},2 de poison diphtéritique, qui tue le cobaye témoin en 48 heures.

22 *mars*. — Poids 600 gr. Infiltration considérable au point d'inoculation.

4. Cobaye de 550 grammes :

8 *mars*. — Injection sous-cutanée de 0^{cc},5 d'un mélange à parties égales de poison diphtéritique et de sérum. Pas de réaction.

14 *mars*. — Même injection à la dose de 1^{cc},2 (0^{cc},1 de ce poison diphtéritique est la dose minima mortelle pour le cobaye). Pas de réaction.

18 *mars*. — Poids 550 gr. Le cobaye reste bien portant.

5. Cobaye de 620 grammes :

11 *mars*. — Injection sous-cutanée de 0^{cc},6 d'un mélange à parties égales de poison et de sérum.

14 *mars*. — Injection de 1 cc. d'un mélange contenant trois parties de poison pour une partie de sérum.

17 *mars*. — Poids 640 gr. Le cobaye est resté tout le temps bien portant.

5. Cobaye de 570 grammes :

14 *mars*. — Injection sous-cutanée de 0^{cc},6 d'un mélange contenant cinq parties de poison pour une partie de sérum.

Infiltration dure au point d'inoculation.

21 *mars*. — Poids 530 gr. Le cobaye reste bien portant.

Paris, 20 mars.

III

EXPÉRIENCES SUR LE FILTRE CHAMBERLAND

SYSTÈME ANDRÉ

Par M. E. **GUINOCHET**, pharmacien en chef de l'hôpital de la Charité

(TRAVAIL DU LABORATOIRE DE M. LE PROFESSEUR STRAUS)

Après avoir été proclamé un excellent appareil de filtration, surtout au point de vue bactériologique, le filtre Chamberland a été, dans ces derniers temps, attaqué de plusieurs côtés; et l'on a dit, par une exagération contraire, que son emploi constituait un véritable danger, parce qu'il n'apportait qu'une fausse sécurité permettant de consommer une eau impure qu'on croyait à tort privée de tous ses germes. On a cherché alors à expliquer pourquoi on pouvait trouver des germes dans l'eau filtrée à travers les bougies de porcelaine; l'opinion la plus générale consiste à admettre que, lorsque le filtre a servi pendant un certain temps, la couche glutineuse qui se forme à la surface et qui renferme un amas de microbes, permet à ceux-ci de pénétrer peu à peu à travers les pores de la pâte.

D'autre part, on a incriminé aussi la pression; quand celle-ci est trop élevée, ou quand l'eau est soumise à des coups de bélier, les microbes seraient poussés, pour ainsi dire, à travers le filtre.

Je me suis proposé de reprendre en partie l'étude de ces questions, et c'est à l'aide de l'appareil si commode que

M. l'ingénieur O. André a appliqué à la bougie Chamberland que j'ai fait mes expériences.

Je n'ai pas à décrire cet appareil qui est bien connu aujourd'hui, dont la description détaillée a paru d'ailleurs dans un grand nombre de recueils scientifiques, et qui est employé par le ministère de la guerre. Qu'il me suffise de dire que je me suis servi d'appareils à six bougies.

Dans une première série d'expériences j'ai employé un seul appareil; et, plus tard, deux appareils semblables accouplés de la façon suivante, permettant de faire passer au même moment la même eau dans les deux appareils, ce qui rendait les expériences comparatives (fig. 1) :

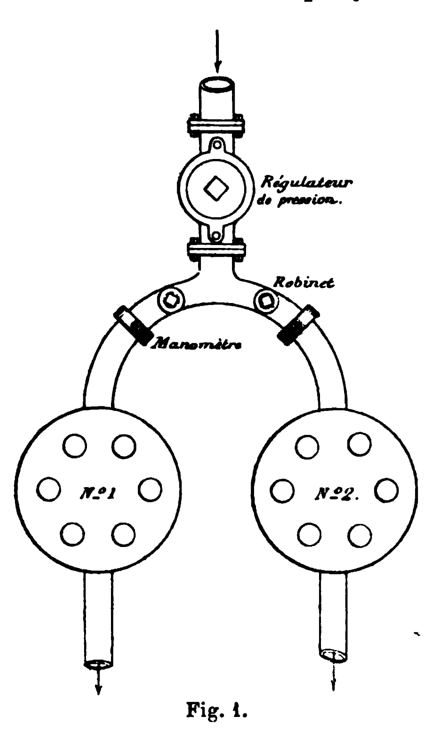


Fig. 1.

La conduite d'eau alimentant chaque appareil était munie d'un robinet d'arrêt, et d'un manomètre. Enfin l'eau venant de la conduite générale traversait un régulateur de pression Samarin et André avant de pénétrer dans les filtres. De cette façon l'eau qui traversait ceux-ci était toujours à une pression parfaitement déterminée. Les conditions se trouvant identiques pour les deux appareils, il m'a été possible d'apprécier ainsi l'influence de certains agents ou de certaines manipulations sur la filtration de l'eau, comparativement à cette filtration à travers des bougies Chamberland installées comme elles le sont d'habitude.

Les expériences ont duré cinq mois.

Bien que différents expérimentateurs et surtout l'usage

déjà prolongé aient démontré l'immense avantage du nettoyeur André pour la rapidité du débit des bougies Chamberland, je crois qu'il n'est pas sans intérêt de donner les chiffres que j'ai obtenus, parce qu'ils l'ont été dans des conditions de comparaison parfaite. On sait, en effet, que l'eau d'une même origine voit son débit varier considérablement avec les saisons ou même les heures d'une même journée, suivant son plus ou moins grand état de limpidité. Dans mes expériences l'eau arrivant par une conduite unique et se bifurquant dans les deux appareils jumeaux, cette cause d'erreur est complètement annihilée.

Les deux appareils sont munis de bougies neuves préalablement essayées[1] en les plongeant dans de l'eau bien limpide et en y injectant de l'air sous pression ; celui-ci sort à l'état de bulles s'il y a la moindre fissure.

L'appareil n° 1 a fonctionné pendant la durée de l'expérience sans addition d'aucun produit, et sans nettoyage. L'appareil n° 2 a reçu de la poudre d'entretien (poudre inerte dont la densité se rapproche de celle de l'eau et qui a pour but, en frottant les bougies pendant l'opération du nettoyage, de rendre celles-ci nettes de tout dépôt sans les user) et a subi matin et soir à 6 heures et demie un nettoyage suivant les instructions contenues dans la note ministérielle du 24 mars 1892 (*Bulletin officiel*, partie réglementaire, 1er semestre 1892, n° 21).

J'ai mesuré la durée du débit de 10 litres d'eau, et ramené par le calcul au nombre de litres débités pendant une heure. La pression a toujours été très exactement de 20 mètres, pour les deux tableaux ci-dessous A et B.

L'inspection des tableaux suivants démontre une fois de plus l'influence bien manifeste du nettoyeur André sur le débit des bougies, influence d'ailleurs mise en évidence dans le rapport de M. Netter au Conseil d'hygiène.

On voit nettement l'influence de la plus ou moins grande limpidité de l'eau. Les bougies de l'appareil n° 2 avaient un débit initial identique dans les deux séries d'expériences

1. On trouve aujourd'hui, dans le commerce, des bougies qui portent la mention : « contrôlée »; mais il est toujours préférable de les vérifier soi-même.

(150 litres par heure); elles ont subi les mêmes nettoyages,

Tableau A.

DATE ET HEURE DE LA MESURE.	DURÉE DE FONCTIONNEMENT du filtre.	NOMBRE DE LITRES OBTENUS PAR HEURE.	
		Appareil n° 1.	Appareil n° 2.
7 mars 10 h. 30	0 h.	200	150
8 — —	24 — 1 j.	50	75
9 — —	48 — 2 —	33	66,5
10 — —	72 — 3 —	26	60
11 — —	96 — 4 —	23	60
12 — 3 h. 30	125 — 5 —	22	60
13 — 1 h. 30	147 — 6 —	20	54,5
14 — 11 h. 30	169 — 7 —	18,7	50
15 — 10 h. 30	192 — 8 —	17,6	46
16 — —	216 — 9 —	16,6	42,8
17 — —	240 — 10 —	15,4	42,8
18 — —	264 — 11 —	15	42,8

Tableau B.

DATE ET HEURE DE LA MESURE.	DURÉE DE FONCTIONNEMENT du filtre.	NOMBRE DE LITRES OBTENUS PAR HEURE.	
		Appareil n° 1.	Appareil n° 2.
13 avril midi	0 h.	80	150
14 — 9 h. m.	21 — 1 —	60	85,7
15 — —	45 — 2 —	45,2	88,8
16 — 11 h.	71 — 3 —	40	75
17 — 9 h.	93 — 4 —	36,3	82,7
18 — 9 h.	117 — 5 —	33	73,4
19 — —	141 — 6 —	31,5	96
20 — —	165 — 7 —	29,6	92,3
22 — —	213 — 9 —	23,5	82,7
24 — —	261 — 11 —	21,1	76,5
26 — —	309 — 13 —	19,7	72
28 — —	357 — 15 —	18,3	64,2
3 mai —	20 —	16,4	57,5
6 — —	23 —	13,7	56
16 — —	33 —	12	44,4

reçu les mêmes quantités de poudre d'entretien, et cependant tandis que, au bout de 11 jours, le débit n'était plus que de

$42^{lit},8$ dans la première série, il était encore de $76^{lit},5$ litres dans la seconde série.

On voit aussi l'influence de la nature des bougies, celles de l'appareil n° 1, 1re série, débitaient au début 200 litres par heure, et celles de la 2e série, seulement 180 litres; or, le nombre des bougies était le même, et elles étaient de même nature, marquées de la lettre F[1].

Je voudrais présenter ici une observation au sujet du nettoyage tel qu'il est indiqué dans la note ministérielle; on recommande de mettre dans l'appareil, en même temps que la poudre d'entretien, de la grenaille de liège; l'addition de cette dernière substance peut avoir un inconvénient lorsqu'on procède au nettoyage de l'appareil à l'aide d'une solution alcaline ou même simplement d'eau bouillante; il se fait, par l'action de la chaleur et de l'alcali sur le liège, un produit qui vient boucher en partie les bougies. C'est ce que démontre très nettement l'expérience suivante : les bougies ayant fonctionné du 7 au 18 mars ont subi un nettoyage avec une solution alcaline bouillante, puis avec de l'eau ordinaire, et ont été remises en marche le 20 mars à 5 heures : le débit de l'appareil n° 1 était de 120 litres, c'est-à-dire presque son débit initial, tandis que celui de l'appareil n° 2 n'était plus que de 33 litres, c'est-à-dire inférieur même à celui du 18 mars; or ce dernier appareil seul avait reçu de la grenaille de liège; et bien qu'on ait eu soin de faire écouler le contenu du réservoir avant de procéder au nettoyage alcalin, il était resté un certain nombre de fragments de liège.

Je crois, en conséquence, qu'il conviendrait de renoncer à l'emploi de cette substance qui me paraît n'avoir qu'une influence presque nulle sur le nettoyage des bougies.

Les expériences relevées dans les tableaux précédents ont été faites avec de l'eau de la Vanne limpide; c'est ce qui explique le débit considérable même des bougies n° 1 non soumises au nettoyage. Mais en janvier, février, ces mêmes

1. On sait que l'on trouve, dans le commerce, des bougies B à filtration lente et des bougies F à filtration rapide; ce sont ces dernières que j'ai toujours employées.

bougies avaient vu leur débit s'atténuer considérablement ainsi que l'indique le tableau C, qui fait ressortir aussi l'influence de la pression.

Après avoir indiqué rapidement les résultats obtenus au sujet du débit, expériences qui ne font d'ailleurs que confirmer ce qu'on savait déjà, j'arrive à l'exposé de la partie principale de mon travail, mes expériences ayant été surtout instituées pour étudier l'influence de différents éléments (durée de la filtration, pression de l'eau, nettoyage des bougies, etc.), sur le passage des microbes à travers des bougies Chamberland.

Prise d'échantillon. — J'enlevais rapidement le tube en caoutchouc servant à l'écoulement de l'eau filtrée et fixé au téton du collecteur; je flambais celui-ci avec un bec Bunsen et recueillais l'eau qui jaillissait dans un matras préalablement stérilisé et bouché par un tampon d'ouate; celui-ci était remis immédiatement avec les précautions usitées. Puis je procédais de suite à l'ensemencement.

Il est indispensable de prendre l'eau à la sortie du téton et non pas à la sortie des réservoirs où l'on recueille l'eau filtrée, car on ajoute une inconnue de plus au problème; c'est ce qui explique pourquoi, dans les essais plus ou moins officiels faits avec le filtre André, on a toujours trouvé des microbes dans les cultures, souvent même en plus grand nombre que dans l'eau alimentant le filtre. Ces réservoirs sont presque impossibles à stériliser complètement; il en résulte que les microbes s'y multiplient. On n'a donc pas, en faisant des cultures avec l'eau sortant de ces réservoirs, le même résultat qu'en prenant l'eau à la sortie même du filtre; or, c'est ce dernier résultat qui est important à connaître, attendu que l'on se propose, dans l'emploi des filtres, de séparer de l'eau destinée à la consommation les microbes, dont quelques-uns peuvent être pathogènes, qui y sont contenus; si l'eau a été *bien* filtrée, il est vraiment d'un intérêt tout à fait secondaire qu'elle renferme ensuite des microbes vulgaires apportés par l'air par exemple; sinon, il faudrait renoncer à consommer une eau quelconque : nous ne pouvons avoir la prétention de priver de *tout* microbe nos aliments liquides ou solides.

Tableau C.

DATE ET HEURE DE LA MESURE.		DURÉE de FONCTIONNEMENT du filtre.		NOMBRE DE LITRES par heure.	
		Pression de 10 mètres.			
	heure.	heures	jours.	litres	
20 janvier. . .	Midi.	0		60	Les bougies n'ont subi aucun nettoyage pendant cette période, mais ont été nettoyées le 25 à 11 h.; puis remises en marche.
21 — . . .	9 matin.	21	1	56	
23 — . . .	11 —	71	3	50	
24 — . . .	11 —	95	4	46	
25 — . . .	10 1/2	118,5	5	40	
25 — . . .	11 —	après nettoyage.		56	
		Pression de 20 mètres.			
25 janvier. . .	4 soir.	0		120	Aucun nettoyage pendant cette période.
26 — . . .	10 —	18		82	
27 — . . .	10 —	42	2	43	
28 — . . .	10 —	66	3	23	
29 — . . .	10 —	90	4	13	
30 — . . .	Midi.	114	5	9	
30 — . . .	Nettoyage	à l'eau seule.		82	On voit encore ici l'influence nuisible du liège sur le débit.
30 — . . .	—	avec la poudre.		84	
30 — . . .	—	à l'eau bouill.		57	
30 — . . .	—	— carb.		44	
		Pression de 30 mètres.			
1er février.. .	1 1/2	0		64	Sans nettoyage. On voit que, dès que la pression est un peu forte, il se produit un colmatage qui arrête presque complètement le débit; d'où la nécessité de nettoyages fréquents.
(Après nouveau nettoyage à la poudre.)					
2 février. . .	1 1/2	24	1	15	
4 — . . .	9 matin.	53	2	0,98	
5 — . . .	11 —	79	3	0,95	
6 — . . .	9 1/2	101 1/2	4	0,93	
6 — . . .	10	Nettoyeur au frotteur seul (2 rinçages à l'eau).		13	
6 — . . .	10	Nettoyage à la poudre. . .		24	Influence de la poudre.
6 — . . .	10	Par contact de 1/2 heure d'une lessive de soude chaude (1 lit. de lessive pour 10 litres d'eau) et filtration lente à travers les bougies.		60	J'avais eu soin de bien enlever toutes les grenailles de liège.
		Pression de 40 mètres.			
7 février. . .	9 1/2	0		61	
8 — . . .	9 1/2	24	1	16	
9 — . . .	9 1/2	48	2	12	
12 — . . .	9 1/2	96	4	8,5	
15 — . . .	9 1/2	168	7	7,9	

Méthode de culture. — Je crois nécessaire d'indiquer la méthode que j'ai suivie, les résultats obtenus dépendant en grande partie de celle-ci.

J'ai renoncé à faire le dénombrement des microbes par la voie humide à cause de la longueur de cette méthode. J'ai donc procédé par culture sur la gélatine et sur l'agar-agar. Ici plusieurs procédés peuvent être employés : 1° la culture sur plaques dans des fioles de Gayon; 2° cette même culture dans des boîtes de Petri; 3° la culture dans des tubes d'Esmarch.

La culture dans les fioles Gayon demande, si on veut avoir une surface suffisante, des fioles de grande dimension, et alors la numération des colonies devient difficile à cause de la forme conique du récipient.

La culture dans les boîtes Petri présente plusieurs inconvénients : 1° on ne peut stériliser commodément la gélatine une fois qu'elle est coulée dans le récipient inférieur; or, on a des chances de contaminer la gélatine pendant cette dernière manipulation; 2° pour introduire l'eau à analyser, on soulève le couvercle, ce qui permet encore l'introduction de germes de l'air; 3° le couvercle ne fermant pas hermétiquement, la gélatine se dessèche peu à peu à l'étuve, et l'on ne peut prolonger suffisamment l'expérience, comme cela est nécessaire, si on veut donner le temps à toutes les colonies de se développer, surtout si l'on opère avec l'agar-agar.

La culture en tubes d'Esmarch n'offre aucun de ces inconvénients : 1° la gélatine peut y être stérilisée à l'autoclave; 2° l'ouverture du tube étant très étroite, les germes de l'air ne peuvent que difficilement y pénétrer pendant l'introduction de l'eau à analyser, et c'est la seule fois qu'on ait besoin d'ouvrir le tube; 3° l'ouverture étant fermée par un tampon d'ouate coiffé d'une capote en caoutchouc, on peut conserver, aussi longtemps qu'on veut, les cultures à l'étuve sans crainte de dessiccation. Esmarch faisait ses cultures en tubes roulés; je préfère étaler simplement la gélatine sur un seul côté, en posant le tube horizontalement pendant la solidification de la gélatine. La surface de culture est encore bien suffisante et la numération des colonies très facile. D'ailleurs ce mode

opératoire est employé depuis longtemps par M. le professeur Massol, de Genève, qui m'a dit s'en trouver très satisfait.

Mode opératoire. — La méthode de culture indiquée, voici comment j'ai procédé pour l'ensemencement. J'ai mesuré l'eau à l'aide d'une pipette stérilisée, après avoir eu soin d'évaluer le volume des gouttes qu'elle laissait tomber. Il m'a suffi, pour cela, de recueillir un certain nombre de gouttes dans une burette graduée, et de diviser le volume obtenu par le nombre de ces gouttes. Dans le cours de mes expériences je me suis servi de trois pipettes donnant des gouttes pesant 0 gr. 065; 0 gr. 080 et 0 gr. 095.

J'ai ensemencé chaque fois 5 tubes de gélatine et 5 tubes d'agar-agar, respectivement avec 3, 3, 6, 6 et 12 gouttes; ces tubes portaient les numéros 1, 2, 3, 4 et 5 pour la gélatine, et 1', 2', 3', 4' et 5' pour la gélose. On trouvera peut-être que j'ensemençais un volume d'eau considérable, mais on doit se rappeler qu'il s'agit d'une eau filtrée, c'est-à-dire tout à fait ou presque dépourvue de microbes, comme on le verra d'ailleurs par l'exposé de mes expériences. D'une façon générale, je préfère cette manière de faire à une dilution préalable dans de l'eau distillée stérilisée, qui présente toujours quelque danger de contamination; on doit, autant que possible, réduire le nombre des manipulations. Quand on a affaire à une eau riche en microbes, il suffit de prendre une pipette très effilée et ne donnant que des gouttelettes d'un très faible volume. Il est bien évident qu'avec une eau très chargée, on ne pourra se dispenser de recourir à la dilution préalable.

Pour faire l'ensemencement, j'ai donc introduit les gouttes d'eau à examiner dans les tubes d'Esmarch contenant la gélatine liquéfiée, les tubes étant plongés dans un bain-marie chauffé à 35°; pour les tubes d'agar-agar, le bain-marie était à 45°.

Au point de vue du mélange de l'eau avec la gélatine ou la gélose, le tube d'Esmarch présente encore un grand avantage avec les plaques Petri. 1° Avec celles-ci, il est difficile de liquéfier la gélatine à une température déterminée; si on ensemence dès qu'on a introduit la gélatine liquide dans le godet de verre inférieur, on risque d'avoir une température

Tableau D.

DATE de l'ensemencement.	DURÉE de fonctionnement du filtre.	NOMBRE de jours à l'étuve.	RÉSULTATS DES CULTURES.
			Pression de 10 mètres.
21 janvier.	21 h. = 1 jour.	23 j.	Pas une seule colonie dans les 10 tubes.
23 —	71 h. = 3 —	25 —	Même résultat.
24 —	95 h. = 4 —	24 —	Id.
25 —	118 h. = 5 —	23 —	Tube n° 3 — 3 colonies. — 3' — 1 — Les 8 autres tubes — rien.
			Pression de 20 mètres.
25 janvier.	0 h.	23 j.	Tube n° 2' — 1 colonie. Les 9 autres tubes — rien.
26 —	18 h.	22 —	Tube n° 5 — 2 colonies. — 2' — 1 — — 3' — 1 — — 4' — 1 —
27 —	42 h. = 1 3/4 j.	26 —	Pas une seule colonie.
28 —	66 h. = 2 3/4 j.	25 —	Id.
29 —	90 h. = 3 3/4 j.	24 —	Id.
30 —	114 h. = 4 3/4 j.	23 —	Tube n° 1 — 8 colon. — 2 — 8 — + 20 moisiss. — 3 — 10 — } Liquéfié — 4 — 16 — } au bout de 14 j. — 5 — 0 — Tubes nos 1', 2', 3', 4' et 5' — rien.
			Pression de 30 mètres.
2 février.	24 h. = 1 jour.	20 j.	Tubes nos 1, 3, 4 et 5 envahis par des moisissures. Tube n° 2 — rien. Tubes nos 1', 2', 3', 4' et 5' — rien.
4 —	53 h. = 2 1/4 j.	18 —	Tube n° 1 — 7 moisissures. Tubes nos 2, 3, 4 et 5 — rien. Pas de gélose ensemencée.
6 —	101h,5 = 4 1/4 j.	22 —	Pas une colonie.
			Pression de 40 mètres.
8 février.	24 h. = 1 jour.	20 j.	Tube n° 3 — 1 colonie liquéfiée. Les 9 autres tubes, rien.
9 —	48 h. = 2 —	19 —	Tubes nos 1, 2, 3, 4 — rien. Tube n° 5 — 3 moisissures. Tubes nos 1' 2', 3', 5' — rien.
10 —	72 h. = 3 —	18 —	Tube n° 4' — 12 moisissures. — 3' — 2 colonies. Les 9 autres, rien.
15 —	168 h. = 7 —	13 —	Tubes nos 1, 2, 3 — rien. — 4, 5 — liquéf. compl.
		26 —	Tubes nos 1', 2'. 3', — liquéfiés. — 4' et 5', — rien.

trop élevée qui détruit certains germes; si on attend trop, la gélatine se prend sur les bords et n'a plus une fluidité suffisante pour que l'eau y soit mélangée intimement. Avec les tubes d'Esmarch rien de tout cela; on plonge ceux-ci dans un bain-marie chauffé à une température convenable assez longtemps pour avoir un milieu bien fluide. 2° Même quand la gélatine, et *a fortiori* la gélose, est suffisamment liquéfiée, il est difficile, avec les plaques Petri, d'obtenir un mélange bien homogène de la goutte d'eau avec la gélatine, parce qu'on ne peut imprimer que des mouvements très modérés au mélange. Dans les tubes d'Esmarch, les gouttes d'eau tombent au milieu de la gélatine liquide, occupant le fond du tube alors vertical, et par conséquent peuvent y être mélangées par une agitation convenable. Je vais maintenant exposer les résultats obtenus.

Première série d'expériences. — Dans une première série d'expériences (du 20 janvier au 15 février) j'ai opéré avec un seul appareil à six bougies, fonctionnant sous des pressions variées. J'ai introduit dans l'appareil la poudre d'entretien, mais n'ai pas fait de nettoyage journalier; les bougies n'ont été nettoyées que chaque fois que je changeais la pression.

Les tubes de gélatine ont été mis à l'étuve à 22°, et les tubes d'agar-agar à l'étuve à 38°. J'ai examiné les cultures tous les deux ou trois jours, mais n'ai consigné dans les tableaux suivants que le dernier examen.

Il résulte des expériences précédentes que sous des pressions variées, même fortes et avec des coups de bélier (avec la pression de 40 mètres, j'ai laissé les coups de bélier se produire), l'eau sortant du filtre était absolument pure; les colonies obtenues étaient en nombre tellement infime, étant donnée la longueur du séjour à l'étuve, qu'elles ne peuvent infirmer cet énoncé. D'ailleurs, on peut admettre avec justesse que les moisissures étaient dues à des fautes de manipulation et provenaient bien plutôt de l'air que de l'eau; en effet, ce qui confirmerait cette explication, c'est qu'on voit que la même eau a donné des tubes stériles et des tubes légèrement contaminés. Ces résultats ne concordent pas avec ceux publiés par M. Lacour dans la *Revue d'hygiène* du 20 juin 1892. Peut-on expliquer cette différence?

Dans d'autres expériences je n'avais pas obtenu d'aussi bons résultats et je constatais, moi aussi, qu'au bout de 3, 4 et 5 jours le nombre des microbes qui passaient augmentait

Tableau E.

DATE de L'ENSEMENCEMENT.	DURÉE de fonctionnement DU FILTRE.		NOMBRE de jours à l'étuve.	RÉSULTATS DES CULTURES.
				Pression de 10 mètres.
	heures.	jours.	jours.	
18 février.	5 1/2		23	Pas une colonie dans les 10 tubes.
20 —	45 1/2	2	21	Tube n° 1 — 1 colonie. Tubes n°s 2, 3, 4, 5 — rien. Pas de gélose ensemencée.
21 —	69 1/2	3	20	Tube n° 1 — 1 colonie. Tubes n°s 2, 3, 5 — rien. Tube n° 4 — 4 colonies.
22 —	93 1/2	4	19	Tubes n°s 1, 3, 4, 5 — rien. Tube n° 2 — liquéfié.
23 —	117 1/2	5	18	— 1 — liquéfié. Tube n°s 2, 3, 4, 5 — rien.
				Pression de 20 mètres.
	heures.	jours.	jours.	
25 —	27	1	16	10 tubes — rien.
26 —	53	2 1/4	15	idem.
27 —	75	3	14	Tubes n°s 2, 2, 5 — rien. Tube n° 3 — liquéfié. — 4 — 1 moisissure. Tubes n°s 1', 2', 3', 4', 5' — rien.
28 —	100	4 1/4	13	10 tubes — rien.
1er mars.	124	5	17	10 — —

considérablement. Ce phénomène me paraît dû à ce fait que le réservoir enveloppant la ou les bougies n'avait pas été préalablement stérilisé. Mais si l'on a soin de laver à l'eau bien bouillante ou avec une solution antiseptique (pouvant être facilement éliminée), ou mieux de flamber les parties extérieures des bougies ainsi que toutes les parties métalliques

enveloppant celles-ci, on obtient les résultats négatifs cités plus haut. Il semble que, malgré le courant d'eau qui tendrait à les balayer, les quelques microbes installés dans ces enveloppes pullulent et donnent, au bout de quelques jours, des colonies plus nombreuses à la sortie du filtre que dans l'eau même qui alimente le filtre, ainsi que l'a constaté M. Lacour. Si, au point de vue de l'alimentation, ce fait de la présence de microbes vulgaires dans les enveloppes des bougies n'a pas d'importance, comme je l'ai montré plus haut à propos de l'eau accumulée dans les réservoirs, il en a, au contraire, une très grande, si l'on cherche à numérer les microbes qui *traversent* la bougie; et en réalité les microbes trouvés dans les cultures peuvent provenir de l'extérieur des bougies, mais n'ont pas *passé au travers* de celles-ci.

Deuxième série d'expériences. — Dans une deuxième série d'expériences, où les bougies ont été nettoyées deux fois par jour, les résultats ont été identiques.

Troisième série d'expériences. — Dans les expériences suivantes, il y avait deux appareils accouplés comme je l'ai expliqué plus haut; le n° 2 a reçu de la poudre d'entretien et a été nettoyé régulièrement, matin et soir, à 6 heures et demie; le n° 1, servant de témoin, n'a pas reçu de poudre et n'a subi aucun nettoyage.

Cette troisième série montre très nettement l'influence de

Tableau F.

DATE de L'ENSEMENCEMENT.	DURÉE de FONCTIONNEMENT du filtre.		NOMBRE de JOURS à l'étuve.	RÉSULTATS DES CULTURES AVEC L'APPAREIL.	
				N° 1.	N° 2.
	heures	jours	jours		
8 mars.. . .	0		14	10 tubes 0 colonie.	10 tubes 0 colonie.
13 —	147	6	4	10 tubes liquéfiés.	10 tubes liquéfiés.
15 —	192	8	2	— —	— —
17 —	240	10	5	— —	— —

la stérilisation préalable des pièces métalliques formant réservoir autour des bougies.

On voit que l'eau, qui passait pure au début de l'expérience

dans les deux filtres, n'a pas tardé à être contaminée, et cependant ce ne sont pas les bougies qui étaient mauvaises, car ces mêmes bougies ont servi pour les expériences suivantes et ont donné d'excellents résultats; la seule différence c'est que dans le premier cas je n'avais pas stérilisé l'enveloppe des bougies ni le collecteur, tandis que, dans le second cas, j'avais préalablement flambé avec un bec Bunsen toutes ces parties avant de remonter l'appareil.

Ces expériences ont été faites à la pression de 20 mètres.

Quatrième série d'expériences. (Tableau G.)

Tableau G.

DATE de L'ENSEMENCEMENT.	DURÉE de fonctionnement DU FILTRE.		NOMBRE de jours à l'étuve.	RÉSULTATS OBTENUS AVEC L'APPAREIL	
				N° 1.	N° 2.
	heures.	jours.	jours.		
14 avril. . .	21	1	26	10 tubes, rien.	10 tubes — rien.
17 — . . .	93	4	23	—	—
20 — . . .	165	7	20	—	—
22 — . . .	213	9	18	—	—
26 — . . .	309	13	14	Tube 3, 1 colonie. — 5, 1 — Les 8 autres, rien.	Tube n° 5′ — 1 colon. Les 9 autres — rien.
6 mai. . .		23	12	Tube n° 1, rien. — 2, 13 colonies. — 3, 17 — — 4, 26 — — 5, liquéfié. — 1′, envahi. — 2′, 2 colonies. — 3′, 1 colonie. — 4′, 5 colonies. — 5′, 2 —	Tube n° 1 — 6 colon. — 2 6 — — 3 9 — — 4 14 — — 5 15 — Tubes n°s 1′, 2′, 3′, 4 et 5′ — rien.
10 — . . .		27	8	Tube n° 1, 11 colonies. — 2, 26 — — 3, 32 — — 4, 30 — — 5, 58 — — 1′, rien. — 2′, envahi. — 3′, rien. — 4′, rien. — 5′, envahi.	Tube n° 1 — liquéfié. — 2 — — — 3 — — — 4 — — — 5 — — — 1′ — rien. — 2′ — 1 colon. — 3′ — rien. — 4′ — — — 5′ — —

Cette expérience, prolongée pendant 27 jours, montre bien la grande valeur des bougies Chamberland, au point de vue de l'arrêt des microbes, car le nombre des colonies obtenues est ou nul ou bien minime, surtout si l'on songe au volume d'eau véritablement considérable ensemencé dans chaque tube. Quant aux tubes liquéfiés, on sait qu'il suffit de quelques colonies liquéfiantes pour envahir rapidement la couche de gélatine tout entière; il n'en faut donc pas conclure au grand nombre de colonies.

Il résulte aussi de ces tableaux que la poudre d'entretien, excellente pour le nettoyage des bougies par son frottement sur celles-ci, ne remplit pas le rôle qu'on aurait pu lui croire dévolu, de former une espèce de matelas empêchant le contact des microbes avec la porcelaine, et par suite empêchant ceux-ci de passer au travers; puisque les résultats sont sensiblement les mêmes pour l'appareil n° 1 n'ayant pas reçu cette poudre, que pour l'appareil n° 2 où on l'a employée régulièrement. C'est d'ailleurs une conclusion à laquelle est arrivé de son côté M. Lacours dans un travail récent, publié dans la *Revue d'hygiène* de juin 1893.

En résumé, il ressort des expériences précédentes que le filtre de porcelaine, dit filtre Chamberland, est excellent au point de vue microbien. Cependant il présente deux inconvénients, sensibles surtout lorsqu'on a besoin de grands volumes d'eau potable, c'est de s'encrasser rapidement (dans mes expériences le débit était peu ralenti, parce que j'opérais avec de l'eau de la Vanne, mais avec l'eau de Seine, ce débit peut être à peu près nul au bout de 3 à 4 jours), et ensuite, ainsi que cela ressort de mes expériences (voir *Quatrième série d'expériences*, où les microbes commençaient, à passer en très petit nombre il est vrai, à partir du 12e jour) et de celles de M. Lacour (*Revue d'hygiène* de juin 1893), de laisser passer des microbes au bout d'un certain temps de fonctionnement.

Le premier inconvénient est absolument annihilé par le nettoyeur mécanique André, puisqu'il suffit de quelques minutes pour faire un nettoyage parfait des bougies, et pour

retrouver par suite presque le débit primitif. Il n'est évidemment pas possible d'exécuter pratiquement ce nettoyage bougie par bougie, surtout lorsqu'on a affaire à une batterie de 25, 50, 100, etc., bougies. Or, il serait très désirable que ce nettoyage pût être pratiqué tous les jours.

Le second inconvénient disparaîtrait si l'on pouvait stériliser facilement et sans grande dépense ces bougies de porcelaine. Il ne faut pas songer à les démonter pour les stériliser; nous venons de voir qu'avec un grand nombre de bougies, l'opération n'était pas pratique, à cause de sa longueur et du danger de la casse. M. O. André a proposé d'appliquer à ses appareils un mode de stérilisation par la chaleur, qui consiste à faire bouillir, sous une légère pression et en présence de carbonate de potasse, l'eau contenue dans l'appareil; mais il faut employer un fourneau spécial, ou un brûleur à gaz, qui augmente la dépense, et il faut faire du feu, ce qui rend l'opération un peu longue et un peu gênante.

Il serait à désirer qu'on pût faire la stérilisation à froid. Le procédé qui se présente naturellement à l'esprit consiste à introduire dans l'appareil une dissolution d'une substance antiseptique, à la laisser en contact avec l'extérieur des bougies pendant un moment, puis, rétablissant le courant d'eau, à faire passer cette substance à travers la porcelaine et par suite au contact de toutes les parties formant réservoir autour des bougies.

Mais, par cela même qu'elle sera antiseptique, cette substance sera plus ou moins toxique; il faudra donc s'assurer qu'elle a complètement disparu de toutes les parties de l'appareil avant de se servir de l'eau filtrée. On ne peut nécessairement songer à déceler cette substance par un procédé chimique quelconque; il faut que le premier venu puisse reconnaître facilement le moment de l'élimination complète de cette substance; il faut aussi que les personnes chargées de surveiller le fonctionnement du filtre soient averties par un signe certain que l'on a bien procédé à la stérilisation.

L'alun, proposé par M. Lacour, étant une substance incolore, ne me paraît pas remplir toutes ces conditions, et puis, c'est une substance faiblement antiseptique.

Le permanganate de potasse[1], au contraire, m'a semblé répondre à tous ces *desiderata*. Voici comment il convient d'opérer. On introduit, par l'ouverture supérieure de l'appareil, le courant d'eau étant nécessairement arrêté, et après un nettoyage préalable avec les frotteurs en caoutchouc, une solution de permanganate à 1 millième et on ferme cette ouverture; on laisse en contact une demi-heure, puis on rétablit le courant d'eau afin de faire passer cette solution à travers les bougies et au contact de toutes les parties formant réservoir; au bout d'un quart d'heure, on arrête l'eau, on fait écouler la solution contenue dans l'appareil, on rince deux ou trois fois à l'eau ordinaire, puis on rétablit définitivement le courant d'eau, et on ne recueille celle-ci que lorsqu'elle sort parfaitement incolore, ce qui demande seulement quelques minutes. La couleur si intense du permanganate permet de reconnaître facilement le moment où il a été complètement éliminé de l'appareil.

Je n'ai pas besoin de rappeler les propriétés antiseptiques de ce sel, qui stérilise parfaitement et à froid, plus rapidement à chaud bien entendu, toutes les parties du filtre; j'ai fait quatre fois l'expérience, et chaque fois j'ai obtenu des résultats absolument négatifs avec l'ensemencement de l'eau dans la gélatine et dans la gélose. Le permanganate a un autre avantage; en même temps qu'il produit une stérilisation parfaite, il nettoie les bougies de porcelaine en oxydant les matières organiques glutineuses qui imprègnent ces bougies non seulement à l'extérieur, mais qui pénètrent aussi dans les pores de la porcelaine pour les boucher; en effet, comme on a soin de faire passer, en rétablissant le courant d'eau, le permanganate à travers tous les pores de la bougie de porcelaine, il s'ensuit qu'il brûle toutes les matières organiques qui y sont engagées.

Mais, dira-t-on, vous rentrez dans l'inconvénient de l'emploi d'un antiseptique, vous proposez un corps caustique, le

1. Il ne faut que 6 grammes de permanganate, sel peu coûteux d'ailleurs pour un appareil de 50 bougies, d'une contenance de 60 litres, tandis que M. Lacour indique 30 grammes par bougie, ce qui fait 1500 grammes pour une stérilisation.

permanganate de potasse; et, bien que celui-ci doive être totalement éliminé avant de recueillir l'eau filtrée destinée à la consommation, ce qui, en réalité, est facile, puisque l'eau qui contient encore du permanganate est colorée en rose, quel inconvénient en résulterait-il cependant si, par inattention, on recueillait dans les réservoirs de l'eau renfermant encore un peu de permanganate? La dilution du sel serait telle qu'évidemment aucun danger ne pourrait résulter de l'ingestion de cette eau. Il y a plus, et c'est là une propriété heureuse de cet antiseptique, il se détruit au fur et à mesure de son action en se transformant en un corps, le bioxyde de manganèse, qui, étant insoluble, se précipite facilement et qui, d'autre part, non seulement est absolument inoffensif, mais même est employé en thérapeutique comme succédané des préparations ferrugineuses, de sorte que l'eau qui renfermerait primitivement un peu de permanganate n'en retiendrait plus trace au bout de quelques heures.

Conclusions. — Les bougies en porcelaine, dites filtres Chamberland, constituent un appareil excellent de filtration. Sous la pression de 20 mètres, elles ne laissent passer aucun microbe pendant une durée d'au moins 10 jours, et seulement un nombre infime pendant une durée de 27 jours (limite de mes expériences).

Le nettoyeur mécanique O. André permet, au moyen d'un nettoyage facile et rapide, pouvant être journalier, de maintenir la constance du débit de ces filtres, ce qui constitue une très importante amélioration sur les appareils Chamberland ordinaires.

Ce même appareil O. André permet d'opérer à froid une stérilisation complète au moyen du permanganate de potasse, parce qu'avec cet appareil on peut introduire facilement ce sel grâce à une ouverture placée à la partie supérieure, le laisser en contact avec les bougies à l'intérieur et à l'extérieur et l'éliminer ensuite de la façon la plus complète.

IV

ÉTUDE D'UN

CHAMPIGNON PYOGÈNE PARASITE DE L'HOMME

Par M. H. GRASSET, licencié ès sciences physiques.

Cette étude, que je crois instructive, soit au point de vue de la pathologie générale, soit à celui plus restreint de la flore de la cavité buccale et de ses relations avec ses affections, a eu pour point de départ un fait assez banal en apparence. Les expériences qu'elle a nécessitées ont été poursuivies dans le laboratoire de M. le professeur Duplay, et je dois remercier ici M. Cazin, chef du laboratoire, de son amabilité et des bons conseils qu'il m'a donnés pour atteindre à un résultat.

Au mois de juillet 1891, un de mes amis, atteint d'un léger abcès gingival, qui n'eut qu'une durée éphémère, me pria d'examiner une goutte de pus qu'il venait d'y faire sourdre, dans l'intention d'y reconnaître des staphylocoques.

Ayant ensemencé en strie, avec une même prise, successivement deux tubes d'agar, j'obtins sur le premier trois sortes de colonies d'aspect essentiellement différent, et sur le second une seule espèce de colonie.

Les colonies de première espèce, peu nombreuses, étaient des colonies pures de staphylocoques dorés, ainsi que je m'en suis assuré par des cultures, l'examen microscopique après la réaction de Gram; elles étaient d'ailleurs peu vivaces.

Les colonies de la deuxième sorte étaient un peu plus fréquentes : grisâtres, arrondies, bien isolées; un peu proémi-

nentes, elles avaient un aspect particulier comparable à ce que l'on obtient avec un liquide filant et rapidement solidifiable qui tombe en mince filet d'une certaine hauteur sur un point fixe; l'examen les montra composées de staphylocoques associés aux éléments des colonies de troisième espèce.

Les colonies de troisième ordre, plus nombreuses que les autres sur le premier tube d'agar, et seules sur le second, étaient d'un blanc éclatant, parfaitement arrondies et bien limitées, un peu proéminentes. Une parcelle de culture étendue sur une lamelle, desséchée, fixée rapidement à la flamme et colorée par le violet de gentiane, donna l'aspect d'éléments volumineux, de 3 à $5\mu,5$ et plus, que la dessiccation et la pression réciproque ont rendus légèrement polygonaux.

Étude morphologique. — Ces colonies, réensemencées sur agar et sur gélatine, se sont toujours montrées aussi blanches, quoique devenant un peu moins larges. Sur pomme de terre les cultures n'ont pas d'aspect particulier, mais sur carotte elles deviennent caractéristiques; leur blanc éclatant tranche plus nettement, et les colonies vigoureuses, proéminentes, confluentes, forment une masse semblable à celle donnée par une certaine quantité de gouttes de cire fondue tombées les unes sur ou près des autres.

L'ensemencement dans un bouillon alcalin simple donne, au bout de quarante-huit heures, sur le fond du vase, un semis de petits points blancs qui se résolvent en poussière si l'on agite le liquide, et le troublent; les jours suivants, le dépôt est uniforme, et vers le quatrième ou cinquième jour, on voit apparaître des filaments. Dans les cultures jeunes, jamais ces filaments ne se rassemblent en un velum à la surface, mais ils forment un dépôt au fond du vase.

Toutes ces cultures restent vivantes pendant longtemps, car des tubes et des bouillons surtout, réensemencés plusieurs mois après, donnent encore de vigoureuses colonies.

Sur les milieux solides la vitalité est limitée par le desséchement des terrains; mais du bouillon fertile, conservé, du mois de septembre 1891 au mois de janvier 1893, dans un ballon Pasteur mis dans une bibliothèque située dans une chambre subissant des variations de température assez éten-

dues et exposée aux rayons du soleil, a parfaitement recultivé. Ces cultures *vieilles* ont d'ailleurs présenté des caractères particuliers, il s'est formé à la surface : un voile par enchevêtrement du mycelium; velum d'autant plus prononcé, dans trois bouillons successifs, que l'ensemencement était plus tardif. Les cultures *vieilles*, réensemencées sur agar puis ensuite dans le bouillon, donnent des cultures *rajeunies* quant au mode de croissance.

Il convient maintenant d'examiner microscopiquement les éléments formateurs des colonies : 1° sur les milieux solides; 2° dans les bouillons.

Sur les milieux solides, on se trouve en présence d'une levure formée par des éléments ronds ou ovoïdes plus ou moins réguliers et dont les dimensions varient de 3 à 6 μ environ, en moyenne, mais peuvent atteindre davantage. Le mode d'examen couramment employé en bactériologie, fixation légère par la flamme, coloration par les couleurs d'aniline, séchage, passage au xylol et montage au baume, ne donne pas de brillants résultats, car l'élément se teinte fortement et ne présente pas de détails. Cependant, avec le bleu de Kühne ou la fuchsine de Ziehl, après lavage à l'alcool faible, on arrive à mettre en relief ce fait que l'élément n'a pas une structure uniforme, car la partie centrale, qui, dans un élément sphérique, devrait être la plus colorée comme présentant l'épaisseur la plus grande, est au contraire peu teintée; il semble y avoir une cavité vide au milieu du globule.

Pour cette étude morphologique, il est de beaucoup préférable d'étudier sans coloration. Sur une lamelle, on laisse sécher une parcelle de culture, on laisse tomber dessus une goutte d'eau, on renverse sur une lame et on observe à de forts grossissements. Je me suis servi soit des objectifs apochromatiques à immersion homogène et oculaires compensateurs de Zeiss, soit de l'immersion homogène $\frac{1}{12}$ de Leitz, soit enfin des immersions à eau de Verick, et les résultats ont été concordants; je dois dire cependant que pour un œil peu exercé aux forts grossissements, qui demandent une lumière bien réglée par le jeu du condensateur Abbe et du diaphragme-

iris, il est préférable d'employer l'immersion à eau n° 10 et l'oculaire 4 de Verick, car les détails sautent pour ainsi dire

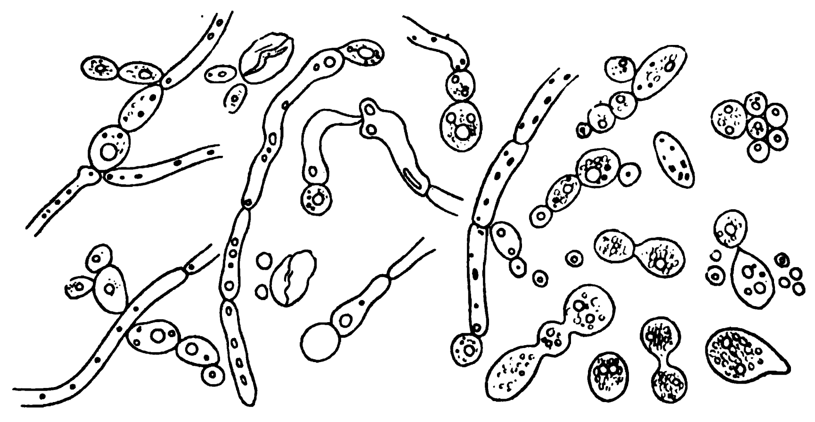


Fig. 1. — Bouillon de culture âgé.

à l'œil. Si j'insiste sur cet examen, c'est qu'on se trouve absolument dans le même cas pour celui du muguet, que l'on peut faire souvent en clinique.

Si le champ du microscope est moyennement éclairé, on se trouve en présence de cellules ovoïdes ou rondes, assez régulières, d'apparence homogène, mais dans lesquelles se trouvent un ou plusieurs corpuscules *mobiles*, fortement réfringents; de plus, la cellule tout entière est animée d'un mouvement oscillatoire très net (v. fig. 1 et 2).



Fig. 2. — Éléments isolés :

Les parties claires représentent le protoplasma réfringent.

Les portions ombrées indiquent la partie centrale occupée par le liquide cellulaire.

Par un éclairage approprié, peu intense, on distingue les détails suivants : la cellule a une enveloppe fine qui est doublée d'un protoplasma réfringent d'épaisseur variable et généralement irrégulière, dans lequel circulent les granulations et des corpuscules mobiles beaucoup plus réfringents; le reste de la cellule, la partie centrale, a une

teinte plus sombre, comme violacée ou lilas faible; c'est une portion liquide répondant au suc cellulaire des cellules végétales, comme nous le prouverons plus loin (v. fig. 2).

Quelle est la nature des granulations mobiles?

Tout d'abord, elles ne se montrent que dans le protoplasma et non dans la partie moins réfringente; à un examen rapide, elles peuvent apparaître vers le centre, mais en réalité elles sont au-dessus dans le protoplasma qui n'est pas au point, ou au-dessous, toujours dans la zone périphérique. L'action de divers réactifs, alcool, xylol, éther, teinture d'iode, acide osmique, etc., fait éliminer de suite la matière graisseuse ou amylacée. De plus, ces corpuscules sont solides, car la destruction de la cellule par une solution étendue d'acide sulfurique les laisse libres avec leur réfringence et une légère coloration brune; on remarque alors qu'ils sont assez irréguliers, sphériques, en bâtonnets ronds ou pointus, etc. Ils prennent les matières colorantes comme le protoplasma, et ne peuvent plus se distinguer des granulations ordinaires, sauf par l'acide nitrique très dilué qui jaunit le protoplasma et ses granulations, et qui laisse ces corpuscules incolores et plus fortement réfringents. On a donc affaire à une matière protéique spéciale plus résistante que le protoplasma. Sont-ce des spores? sont-ce des leucites particuliers?

Il est facile d'acquérir des notions plus précises sur la nature de la partie centrale. Si l'on examine les cellules vivantes dans de l'eau faiblement teintée par le bleu de méthylène, on voit que seule la partie centrale, qui correspond à la portion moins réfringente, se colore fortement. De plus, par l'action de l'eau sucrée, de l'alcool, de la teinture d'iode, le protoplasma se ratatine, la partie centrale diminue de plus en plus et disparaît enfin. Donc il est logique d'admettre que l'on a affaire à une vacuole liquide centrale sans corps organiques, car l'acide osmique ne la met pas en relief; des réactions analogues se passent dans les cellules végétales, que l'on différencie en protoplasma et suc cellulaire.

Avant de quitter l'étude des cellules sur milieux solides, il faut ajouter que, sur carotte, les éléments sont plus volu-

mineux, plus granuleux, et que beaucoup ont de la tendance à prendre la forme cylindrique que nous allons trouver dans les bouillons.

Dans les bouillons, la meilleure méthode d'examen consiste à prendre une goutte de culture sur une lamelle et examiner directement sans coloration. Le liquide agité, troublé uniformément, contient des levures et des cellules cylindriques; les filaments sont formés par un enchevêtrement de longs tubes représentant le mycélium, entre lesquels sont des globules ordinaires (v. fig. 1).

Les éléments ovoïdes sont en général plus gros que sur les milieux solides, mais il en est aussi de beaucoup plus petits, et l'on peut suivre tous les intermédiaires entre des cellules de moins de 1 μ et d'autres allant à 10 μ et plus. Le liquide cellulaire est d'autant plus abondant que la cellule est grosse; les plus petites des cellules semblent ne pas avoir de granulations mobiles; les cellules volumineuses ne contiennent au contraire qu'un protoplasma raréfié; certaines même sont vides, rupturées à une extrémité : il ne reste que l'enveloppe. Les granulations sont plus nombreuses que dans les globules des cultures solides, et d'autant que les bouillons sont plus âgés; les unes sont fixes, les autres mobiles.

On remarque tous les passages entre les cellules ovoïdes et les cylindriques. Ces dernières, plus longues, ont un diamètre moindre et varient de forme et de longueur jusqu'au filament; leur protoplasma est peu dense et peut même se réduire à quelques granulations; dans un élément nettement cylindrique il n'y a plus de granulation mobile.

Le mycélium ou filament varie de longueur entre des limites très éloignées; son diamètre variable ne descend guère au-dessous de 1μ,5 à 2μ. Il est formé d'articles plus ou moins longs, distincts, soudés bout à bout, et ne renfermant que quelques rares granulations protoplasmiques; cependant on peut voir, intercalées entre ces tubes, des cellules volumineuses un peu allongées, renfermant des granulations de différentes espèces et une vacuole centrale.

En faisant agir la teinture d'iode, on met le protoplasma en évidence et l'on peut suivre facilement sa condensation

ou sa raréfaction dans les différents éléments; ceux-ci sont d'autant plus colorés et foncés qu'ils sont jeunes.

Les bouillons vieux sont préférables à l'examen et montrent mieux les formes intermédiaires; ils facilitent aussi l'étude de la reproduction des éléments. Elle se fait suivant deux modes différents : 1° le *bourgeonnement*, dont on peut suivre toutes les phases, se produisant soit sur une cellule ovoïde, soit sur une cylindrique, voire même sur un filament; 2° la *sporulation* que l'on ne peut que soupçonner par un examen attentif dans les cultures vieilles.

On trouve, dans les bouillons âgés, des cellules petites, fortement réfringentes, approchant comme dimensions des plus grosses granulations mobiles, et à côté, des cellules de plus en plus différenciées, jusqu'aux petites cellules ovoïdes à granulations mobiles. On remarque aussi des cellules énormes avec peu de protoplasma et une grosse granulation semblant prête à s'échapper d'une enveloppe qui se ramollit et se flétrit. J'ai vu de ces granulations tellement proches d'enveloppes vides et ridées, qu'elles en semblaient sortir; malheureusement jamais je n'ai pu surprendre le moment de la déhiscence, car si on veut la provoquer en appuyant sur la lamelle, le point examiné file bien vite en dehors du champ microscopique.

Ces cellules libres particulières sont rares, comparées à celles qui se forment soit à l'extrémité d'un filament, soit plus rarement entre deux filaments, et qui contiennent une grosse granulation entourée de plus petites et d'espèce différente. Comme je n'ai jamais vu ces cellules se flétrir à l'extrémité des filaments, je suis porté à croire qu'elles se détachent et forment ces énormes globules libres qui laisseront échapper ensuite leur contenu après rupture de l'enveloppe. Je crois que les granulations mobiles sont des spores en évolution qui ne sont nettement caractérisées que dans certaines cellules où elles semblent fixer plus fortement la teinture d'iode.

Étude expérimentale. — Étant données les conditions dans lesquelles ce champignon avait été trouvé, il était indispensable de rechercher s'il n'avait pas quelque propriété pyogène. Des bouillons furent inoculés à des cobayes et des

lapins, ceux-ci étant rasés, savonnés, puis lavés à l'alcool à 95°, à l'éther, au sublimé; ensuite, le point choisi était légèrement cautérisé avec un agitateur de verre porté au rouge, puis protégé par une couche de collodion iodoformé. Les seringues à injection avaient été au moins une demi-heure dans l'eau bouillante. Donc toutes les précautions ont été prises pour empêcher l'introduction de germes étrangers.

1re *série, exécutée en* 1891.

Expérience I. — Injection sous-cutanée, chez un cobaye, de 1 cc. 5 d'une culture de huit jours dans du bouillon ordinaire. Au bout de quatre jours, tumeur locale, fluctuante, sans réaction générale. Après antisepsie rigoureuse et limitation du champ opératoire, ouverture au bistouri. Il en sort une matière épaisse, blanche, caséeuse, d'aspect parfaitement homogène, rappelant presque, par sa couleur et sa consistance, le produit d'une culture sur carotte. La plaie, lavée et obturée au collodion iodoformé, guérit en deux jours; l'animal conservé plusieurs mois n'a rien présenté. Le pus semé sur agar et dans du bouillon a donné des cultures *pures* du champignon. Une petite portion de la paroi de l'abcès, fixée immédiatement par l'alcool absolu, a été mise de côté pour être étudiée ultérieurement.

Le pus a été examiné par différentes méthodes de coloration, et il n'a pas été possible d'y discerner de micro-organismes étrangers. Le meilleur moyen de se rendre un compte exact de sa composition consiste à le colorer au picrocarmin (v. fig. 3); les levures et le mycelium fixant peu l'acide picrique et pas le carmin, ont un aspect réfringent tel qu'ils sont facilement reconnaissables; le mycelium est rare, petit: ce sont les globules de levure qui l'emportent en nombre; ils sont entourés d'une énorme quantité de globules blancs d'espèce différente, et çà et là on rencontre des débris de tissu conjonctif. D'ailleurs, dans un examen rapide dans l'eau d'une parcelle de pus préalablement desséchée, on reconnaît facilement les éléments du champignon, d'après leur forte réfringence.

Dans les autres expériences, soit sur le cobaye, soit sur le lapin, le pus ayant toujours présenté les mêmes caractères objectifs et donné des résultats semblables en culture, je ne ferai que signaler sa production; de plus, les pièces anatomiques mises de côté seront analysées à la fin de ce travail.

Expérience II. — Inoculation sous-cutanée de 2 cc. d'un bouillon de quinze jours, sous la peau du dos d'un cobaye. Abcès local, qui s'ouvre spontanément six jours après, sous la simple pression occasionnée par

l'exploration. Pus abondant. La plaie, abandonnée à elle-même, se cicatrise rapidement, et quinze jours après on en retrouve à peine la trace.

Expérience III. — Culture de quinze jours; 2 cc. en injection sous-cutanée sous la peau du dos d'un lapin. Un abcès se forme, s'ouvre spontanément au bout de cinq jours, après avoir ulcéré la peau en deux

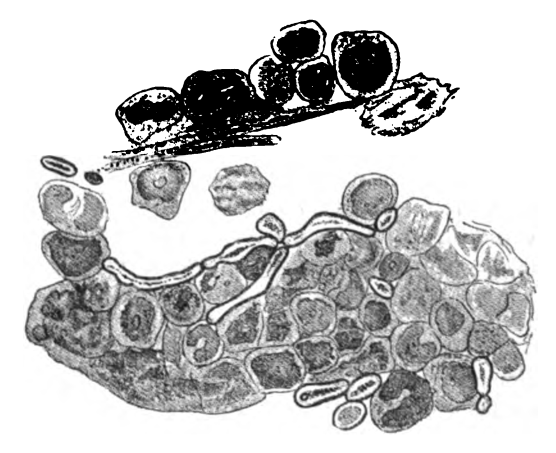


Fig. 3. — Pus d'abcès.

endroits; puis une croûte se forme, la plaie se cicatrise, et vingt jours après on sent de nouveau la fluctuation : ce nouvel abcès se résorbe de lui-même en quelques jours. Quinze mois après, le lapin encore vivant a été sacrifié et n'a rien présenté d'anormal à l'autopsie.

Expérience IV. — Sur un lapin, essai d'injection d'une culture de huit jours dans une veine de la paroi abdominale. Impossibilité. La plaie superficielle lavée à l'eau phéniquée est obturée avec du collodion iodoformé.

On fait alors, dans une veine de l'oreille de ce lapin, une injection de 4 cc. de culture. Quelques jours après, il se forme à l'oreille un abcès local qui suppure et se guérit rapidement; ici encore la plaie avait été obturée avec du collodion iodoformé.

Au point d'essai sur la paroi abdominale, il se fait dans la veine piquée une tumeur dure, kystique, fusiforme, qui fut enlevée au bistouri seize jours après. Lavée, la plaie guérit en quelques jours.

L'animal, sacrifié quinze mois après, n'a rien présenté d'anormal.

Expérience V. — Une femelle de cobaye, pleine, reçoit, dans une veine de la patte antérieure, une injection de 2 cc. d'un bouillon de culture de trois jours. Occlusion avec du collodion iodoformé après cautérisation.

Abcès au point inoculé, pus typique, guérison rapide. Cette femelle a mis bas plus tard des petits bien portants. Tous ont été conservés plusieurs mois sans rien d'anormal.

Expérience VI. — Cobaye inoculé de 2 cc. d'une culture de huit jours, dans la paroi musculaire abdominale. Abcès limité. Sacrifié sept jours après. Pus ayant toujours les mêmes caractères à ensemencements stériles. Lavage, suture, guérison en deux jours.

Expérience VII. — Inoculation dans la paroi costale d'un cobaye d'une culture de cinq jours. Abcès profond, à pus typique, ayant détruit la paroi musculaire sur une vaste étendue. Le bouillon inoculé venait d'une culture obtenue par un ensemencement de pus d'abcès.

Expérience VIII. — Injection dans le péritoine d'une femelle de cobaye, de 5 cc. d'une culture de huit jours. Six jours après, ouverture à l'extérieur d'un abcès de la paroi abdominale. Le 7e jour, l'animal sacrifié présente une fusée purulente faisant communiquer entre eux des abcès sous-cutanés, intra-musculaires et sous-péritonéaux ; ce dernier communique avec une collection limitée du péritoine qui est entourée de quelques fausses membranes dont une importante est adhérente à une anse intestinale ulcérée superficiellement. Le péritoine pariétal est épaissi, congestionné dans toute sa partie antérieure. Le pus présente toujours les mêmes propriétés.

Expérience IX. — 1° Injection intra-péritonéale de 3 cc. 5 de culture de cinq jours, chez un cobaye; 2° même injection de 7 cc. chez un autre. Ici, les deux résultats ont été négatifs, en ce sens que les deux cobayes n'ont rien présenté d'anormal extérieurement, ont été gardés de longs mois en bon état, et que leur autopsie finale après sacrifice a été négative.

Expérience X. — Injection, dans la cavité pleurale de deux cobayes, de 1 cc. de culture de cinq jours. Pas de résultats, même à longue échéance.

Expérience XI. — Je réunis en un seul bloc un certain nombre d'essais qui ont été sans résultats, malgré un examen attentif :

1° Scarifications cutanées, frottées avec une culture sur carotte portée par une spatule de platine; protection de la plaie par un verre de montre;

2° Irritation des conjonctives avec un fil de platine imprégné de culture;

3° Injections rectale et uréthrale de bouillon actif ;

4° Ingestion forcée, par tubage de l'œsophage, chez deux cobayes, d'une assez grande quantité de bouillon cultivé;

5° Nourriture pendant deux jours, d'un cobaye, avec du son arrosé d'un bouillon de culture.

A propos de l'expérience V, je dois signaler la facilité avec laquelle chez certains cobayes on peut faire des injections intra-veineuses par les veines de la partie interne des pattes antérieures. Si j'indique ce fait, c'est que je ne l'ai trouvé mentionné nulle part.

2ᵉ *série, exécutée en* 1893.

Cette série d'expériences a été entreprise avec des cultures provenant d'un réensemencement, au 10 janvier 1893, d'un bouillon datant du 21 septembre 1891.

Expérience I. — Injection sous-cutanée, chez un lapin, de 3 cc. 5 d'une culture de vingt-deux jours. Quelque temps après, on trouve un noyau induré assez volumineux, sans trace de fluctuation; douze jours plus tard, le noyau n'a plus que le volume d'un pois; puis finalement il se résorbe et disparaît.

Expérience II. — Injection sous-cutanée, chez un cobaye, de 2 cc. d'une culture de vingt-deux jours. On n'obtient qu'une légère induration, qui disparaît au bout de quelques jours.

Expérience III. — Injection à deux cobayes 3 cc. d'un bouillon de sept jours. Cinq jours après, ils présentent chacun un gros noyau induré, étendu, au point d'inoculation. Cette tumeur fluctue quelques jours après, puis elle se résorbe rapidement chez l'un d'eux (femelle pleine), et en une vingtaine de jours chez l'autre.

Expérience IV. — Cinq cobayes sont inoculés successivement, sous la paroi abdominale, d'un bouillon de culture de cinq jours.

Le n° 1, avec 5 cc. de bouillon.
— 2, — 3 — —
— 3, — 5 — —
— 4, — 5 — —
— 5, — 9 — —

Les cobayes 2, 3 et 5 n'ont jamais rien présenté d'anormal. Le cobaye 4 a présenté une petite tumeur qui s'est résorbée en quarante jours environ.

Le premier cobaye, sacrifié dix-huit jours après, présentait un petit abcès de la paroi abdominale. Le pus, examiné avec soin, a montré les mêmes caractères et les mêmes propriétés que ceux obtenus dans la première série.

Interprétation des résultats. — Si l'on se reporte au tableau des expériences, on remarque que toutes les inoculations sous-cutanées ou intra-musculaires faites avec des cultures jeunes ont donné des résultats positifs; suppuration spéciale, typique, entièrement sous l'influence unique du champignon, puisque les cultures ont toujours été pures, sauf un cas négatif.

Le champignon pyogène a donc une action très prompte et très énergique; les cultures injectées dataient de trois à quinze jours et les résultats étaient comparables en intensité. Les abcès qu'on laissait évoluer provoquaient quelquefois de vastes décollements; le plus considérable obtenu l'a été avec une culture résultant d'un ensemencement de pus, ce qui semblerait prouver que le passage par l'animal active encore l'énergie du parasite. Malheureusement le temps m'a manqué pour inoculer en série et vérifier complètement cette donnée.

Les injections intra-veineuses ont été négatives. Cependant, malgré les précautions employées, il se produisait des abcès aux points d'inoculation, par reflux hors de la veine dans le tissu conjonctif périvasculaire. Ces deux cas sont très instructifs, car ils montrent d'un côté la virulence de l'agent, de l'autre sa prédilection marquée pour le tissu de soutènement.

Les injections dans les cavités séreuses n'ont pas donné de résultat : l'expérience VIII semblerait prouver le contraire; mais d'après l'autopsie, il était évident que le péritoine n'avait été atteint que secondairement par propagation des abcès de la paroi.

Enfin les essais d'inoculation sur les muqueuses n'ont pas été suivis de succès.

La propriété pyogène ne s'atténue pas rapidement, car les bouillons de 15 jours sont aussi actifs que ceux moins âgés.

La deuxième série d'expériences nous montre que de longs mois après le parasite est encore actif, mais s'est considérablement atténué, car les abcès abandonnés à eux-mêmes se sont résorbés au bout d'un temps plus ou moins long, et le nombre des inoculations positives n'a été que de six sur un total de neuf.

Histologie pathologique. — Des morceaux détachés de la paroi des abcès étaient immédiatement fixés par l'alcool ab-

solu; on faisait ensuite des coupes, que l'on colorait par les différents procédés connus, afin de rechercher le parasite à leur intérieur.

Les recherches du mycélium ou de la levure ont été complètement stériles; mais je dois ajouter qu'il en a été de même pour tout autre micro-organisme. Cependant les préparations sont très intéressantes à étudier au point de vue de la réaction des tissus contre un produit étranger.

Dans le *tissu musculaire*, les faisceaux primitifs sont dissociés par une infiltration abondante de cellules embryonnaires, mais surtout de cellules fusiformes à gros noyau ovalaire, allongé, entremêlées de fibrilles conjonctives. On y rencontre çà et là des leucocytes à noyaux fragmentés.

Les fibres musculaires sont altérées, car, au lieu de leur coloration caractéristique par le picrocarmin, elles prennent une teinte jaune verdâtre très claire; leur striation longitudinale est très accentuée et les fibrilles sont nettes; quant à la striation transversale, elle est peu marquée.

Dans le *tissu conjonctif* on rencontre de nombreux débris de faisceaux de fibrilles conjonctives bien nettes, des cellules migratrices, fusiformes, lymphatiques en abondance. Il y a de plus tendance à l'organisation, car on remarque de nombreux capillaires de néoformation.

Dans les parties plus voisines du centre de l'abcès, on remarque surtout des cellules lymphatiques à noyaux fragmentés d'une façon variée. Les unes ressemblent à de petits kystes renfermant plusieurs boules ovoïdes très nettement colorées en rouge avec partie centrale plus claire; d'autres présentent deux ou trois noyaux discoïdes nettement séparés et colorés uniformément; d'autres encore ont des noyaux en boudin; enfin, les noyaux de certaines d'entre elles ne prennent pas le carmin, mais seulement une coloration jaune brun plus ou moins prononcée.

Au milieu de cette agglomération, on rencontre quelques globules, du sang et des granulations de diverses espèces; en certains endroits, il y a d'abondants dépôts de fibrine fibrillaire, mais c'est surtout dans l'adhérence intestinale de l'observation VIII qu'ils sont le plus remarquables.

Une des préparations les plus instructives est celle du kyste puriforme formé dans la veine de la paroi abdominale (observ. IV), qui montre un contour nettement organisé et des plus richement vascularisé.

Enfin, fait très intéressant, dans l'observation VIII, l'*épiderme* irrité a réagi d'une façon toute spéciale. La peau de cobaye, qui ne contient que quelques strates de cellules de Malpighi, est considérablement augmentée d'épaisseur. Les cellules dentées, nettement délimitées, forment une couche au moins dix fois plus épaisse; les noyaux présentent des dégénérescences très variées. On se croirait en présence d'un épithélioma pavimenteux lobulé au début, car on remarque de nombreux lobules cornés. Dans une préparation, j'ai même rencontré une coccidie nettement caractérisée.

En résumé, nous voyons que les tissus sont fortement irrités et que la réaction a été très vive; il y a eu organisation pour lutter contre l'envahissement du champignon, qui, de fait, n'a pu pénétrer dans l'intimité des parenchymes; après avoir provoqué une destruction de tissu conjonctif plus ou moins complète suivant les cas, il est resté cantonné dans le pus.

Étude comparée du muguet. — Le champignon qui m'a donné ces résultats avait une telle analogie de forme avec le muguet, qu'il m'a fallu étudier ce dernier comparativement, en employant les mêmes modes d'examen et d'expérimentation.

Le muguet que j'ai employé venait de deux sources bien différentes. Un premier échantillon m'a été fourni par M. Nicolle, interne aux Enfants-Assistés dans le service de M. Hutinel; la prise a été faite sur un enfant de quelques mois. L'autre échantillon provient d'un muguet lingual développé chez une tuberculeuse cachectique, du service de mon maître M. H. Martin, à l'hôpital du Danube. Malgré ces deux origines différentes, les cultures et les résultats ont été absolument semblables.

Au point de vue morphologique, je n'ai trouvé aucune différence entre le champignon étudié plus haut et le muguet: les cultures et les réactions colorantes sont absolument les

mêmes. Au point de vue expérimental il n'en est plus ainsi.

MM. Gabriel Roux et Linossier ont fait des injections intra-veineuses et ont obtenu des mycoses parenchymateuses au moyen du muguet ; avec mon champignon, résultats négatifs, même après une longne attente, et les doses employées étaient comparables. Le muguet injecté dans le tissu cellulaire sous-cutané ne m'a jamais produit d'abcès, comme le champignon étudié ci-dessus ; il n'y a jamais eu de collection résorbée. Je dois même ajouter que les staphylocoques qui l'accompagnaient, cultivés purement et inoculés, m'ont donné des résultats aussi négatifs.

Il semble résulter de séries expérimentales parallèles que, si le muguet préfère les muqueuses et les parenchymes glandulaires (le rein surtout), le champignon étudié ici affectionne particulièrement le tissu conjonctif.

Conclusions. — De l'étude expérimentale, il ressort que le champignon obtenu du pus d'un abcès gingival est pyogène, et par conséquent qu'il a pu être un facteur dans la genèse de cette collection. Cette conclusion est d'autant plus légitime que, d'une part, nous avons démontré sa grande virulence (vitalité si l'on veut), et d'autre part que les staphylocoques qui l'accompagnaient alors n'eurent qu'une existence précaire qui ne me permit pas d'en obtenir des bouillons.

Au point de vue spécifique, on peut faire deux hypothèses qui peuvent se soutenir également : ou bien ce champignon est une espèce particulière distincte et qui reste à déterminer, ou bien c'est un muguet ayant acquis des propriétés spéciales par suite d'un habitat anormal.

Ce n'est que l'étude des abcès, de la cavité buccale qui pourra nous renseigner à cet égard, surtout si l'on y rencontre des organismes de même condition. Il serait donc très intéressant de les examiner à ce point de vue pour vérifier si le fait est assez fréquent, ou au contraire si l'on se trouve en présence d'un cas particulier.

V

UN CAS D'INFECTION A STAPHYLOCOQUES DORÉS

Par MM. Albert ROBIN et LEREDDE

I

Si l'infection purulente a disparu des services de chirurgie, elle s'observe, comme autrefois, dans ceux de médecine. On ne peut, dès à présent, la rayer du cadre de la pathologie, et son étude est devenue d'autant plus intéressante qu'on connaît mieux ses portes d'entrée, et qu'on sait mieux distinguer les microbes qui la causent. L'étude de ceux-ci permet de ranger à côté les uns des autres des faits qui jadis eussent paru très éloignés; dans les uns, il s'agit de l'antique infection purulente, avec abcès métastatiques; dans les autres, il y a septicémie, sans suppuration; entre ces deux groupes de faits, se placent les cas les plus fréquents où l'intoxication générale s'accompagne de suppurations localisées. Toutes ces infections sont graves, souvent mortelles; on sait cependant qu'elles sont dues aux mêmes agents qui produisent, suivant les circonstances, un simple abcès, un panaris, un furoncle. La gravité, la généralisation des lésions, dépendent seulement de la lutte entre la vitalité de l'individu atteint et la virulence de l'agent pathogène. Dans les cas les plus bénins, dans un phlegmon consécutif à une angine, par exemple, cet agent pathogène passe dans la circulation sanguine ou lymphatique et peut engendrer alors une infection générale.

Il serait intéressant de distinguer cliniquement les infections suivant leurs causes microbiennes; peut-être y aura-t-il là avant peu un intérêt thérapeutique. En nous limitant aux cas

jadis rangés dans l'infection purulente, nous pouvons distinguer trois variétés principales : une première due au pneumocoque ; c'est la plus bénigne, la mieux connue ; une deuxième liée au streptocoque ; la dernière aux staphylocoques. Le type de l'infection à streptocoques est fourni par la septicémie puerpérale et par l'érysipèle ; le type de l'infection à staphylocoque par l'ostéomyélite.

Cette dernière variété d'infection est en somme peu étendue. Elle est probablement assez rare ; on voit peu souvent d'ostéomyélites mortelles parce qu'on sait les guérir. Et puis, une difficulté technique intervient ; les staphylocoques sont des microbes très répandus ; on admet qu'ils peuvent se généraliser dans le cadavre ; on sait qu'en faisant une piqûre au doigt, on peut les trouver dans la peau. Pour affirmer leur rôle dans une maladie, il faut les rechercher presque de suite après la mort, ce qui est difficile dans bien des cas. Nous avons pu le faire cependant dans le cas suivant, remarquable encore par la porte d'entrée de l'infection et par quelques détails cliniques.

Un journalier de 25 ans entre le 12 juin 1892, salle Piorry, à l'hôpital de la Pitié, dans le service de M. Albert Robin. C'ést un malade excessivement rachitique ; il offre une malformation rachidienne et thoracique très accusée. La colonne dorsale est déviée à gauche ; le sternum est projeté en avant. Vu de face, le thorax est très peu développé à droite ; à gauche il est aplati dans le sens latéral et se dirige obliquement en arrière. Vue de dos, la partie droite occupe les deux tiers de la largeur, tandis que la partie gauche, qui fait une considérable saillie, est très étroite.

La région de la face adjacente à la commissure labiale gauche est très œdémateuse, d'une teinte cyanique ; les paupières gauches sont closes et tuméfiées ; entre elles, l'œdème s'étend à la cornée. Les lèvres, surtout la supérieure, sont saillantes, de teinte violacée jusqu'à la ligne médiane. Quand on prend entre ses doigts la lèvre supérieure, on la sent très épaisse, dure, d'une résistance élastique. L'induration s'étend dans la joue vers l'oreille et surtout vers le maxillaire inférieur jusqu'au cou.

Ces lésions cutanées ne sont limitées par aucun bourrelet.

Au centre du foyer, sur la face, auprès de la commissure labiale, on trouve de petites vésico-pustules, groupées comme des vésicules d'herpès ; à la pression il sort de la sérosité purulente.

Il n'y a pas de lésions buccales ni pharyngées, autant qu'on peut

l'affirmer puisque le malade ouvre à peine la bouche. Les ganglions sous-maxillaires sont très peu tuméfiés.

Dyspnée intense. T. 40°,2. P. 146. Délire nocturne.

La pression indique une diminution de sonorité à la base droite; à l'auscultation on y trouve un souffle presque tubaire. A la base gauche, la respiration est soufflante. En avant, râles sous-crépitants qui gênent l'auscultation du cœur. Il n'y a pas de souffle cardiaque perceptible. L'urine contient une notable quantité d'albumine.

Le malade raconte qu'il y a huit jours il a remarqué sur la figure des boutons qu'il a écorchés. A ce moment il n'était pas souffrant. Après quatre jours, la face s'est tuméfiée. Hier matin, est survenu un point de côté droit qui persiste encore; depuis, frissons, dyspnée, fièvre, pas de vomissements.

Le *diagnostic* fut le suivant :

Herpès facial et labial ayant servi de porte d'entrée à une lymphangite labiale, peut-être avec début de phlébite. Pleurésie, complications pulmonaires (congestion ou broncho-pneumonie). L'hypothèse d'une pneumonie fut rejetée. Les lésions faciales ne sont pas des lésions d'érysipèle, elles en diffèrent par l'induration, la couleur, l'absence de bourrelet.

Traitement. — Pulvérisations de liqueur de van Swieten toutes les deux heures; lavage de la bouche avec une solution de naphtol; sulfate de quinine 0,75 en trois doses; régime lacté.

Le soir, temp. 39°,6, mais pouls très rapide, dyspnée persistante. Mort à 5 heures du matin.

Six heures après la mort, on fit avec des pipettes stérilisées des ponctions dans le poumon gauche, le ventricule droit et la face, d'où l'on retira un demi-centimètre cube de sérosité claire.

AUTOPSIE vingt-sept heures après la mort.

La face ne présente plus de coloration anormale; elle est encore tuméfiée. En l'incisant, on ne retire pas de pus, mais toujours du liquide séreux.

Thorax. — Déformation énorme.

La *plèvre droite* est cloisonnée par de fausses membranes sales, peu résistantes, jaunâtres. Elles recouvrent la plèvre viscérale; la cavité contient 2 300 grammes d'un liquide purulent, mais peu épais, louche et grisâtre.

A la coupe du *poumon droit*, lésions homogènes du sommet à la base, consistant en une congestion généralisée, avec affaissement alvéolaire. Le poumon est tellement friable que

la moindre traction le déchire. Sa couleur est uniformément rouge foncé.

A *gauche*, lésions moins avancées. La couleur est moins uniforme, beaucoup d'îlots sont encore rosés. A la pression, on fait sourdre un liquide séreux et du sang noir. Les ganglions du hile sont tuméfiés, mais durs; leur altération principale paraît aussi de date ancienne.

La *plèvre gauche* contient quelques cuillerées de liquide non purulent.

Aucune trace de tuberculose.

Cœur, 130 grammes, sans lésion.

Reins, 135 grammes, paraissent sains.

Rate, 100 grammes, molle, diffluente.

Foie, 1110 grammes, mou, de couleur jaunâtre.

N. B. — Le faible poids des viscères s'explique par la petitesse de l'individu qui n'avait pas 1^{m},20.

Étude bactériologique. — Dans la sérosité de la joue, retirée six heures après la mort, on vit à l'examen direct des cocci isolés ou groupés, non décolorés par le Gram. L'examen du liquide retiré du poumon gauche, du cœur, ne donna rien de positif.

Mais dans les cultures, dès le lendemain, on vit des colonies de staphylocoques qui en deux jours prirent une couleur dorée. Les cultures, même celles de la sérosité faciale, restèrent pures.

A l'autopsie, on prit du pus dans la plèvre droite; l'examen direct fit voir une grande quantité de cocci. Les cultures prouvèrent qu'il s'agissait encore du staphylocoque doré. On le retrouva dans le sang retiré d'un sinus cérébral.

Les lobes inférieurs du poumon (au moment de l'autopsie) contenaient, en outre du staphylocoque, d'assez nombreux bacterium coli.

La virulence du microbe fut essayée seulement sur la souris blanche. Une culture de staphylocoque dans du bouillon, à la dose de 1 centimètre cube, fit périr l'animal en moins de 24 heures, et à l'autopsie, on retrouva le coccus dans le sang, le foie, etc. Le staphylocoque avait donc sur la souris un pouvoir pathogène égal à celui du pneumocoque.

ÉTUDE ANATOMIQUE

I. *Poumon droit.* — A distance de la plèvre, les lésions sont diffuses; elles ne prédominent pas autour des bronches ni des vaisseaux; il s'agit de congestion, d'œdème avec alvéolite, et non de broncho-pneumonie.

Les anses capillaires sont remplies de sang, modérément dilatées. On y remarque la présence fréquente de leucocytes isolés les uns des autres. Des globules rouges et blancs émigrent souvent dans les alvéoles, sans les remplir, et on y rencontre aussi de gros leucocytes arrondis, pigmentés de charbon (cellules à poussière). Toutes ces cellules sont comprises dans un exsudat tantôt homogène et albumineux, tantôt fibrineux. La cavité des bronches est oblitérée par des leucocytes, surtout polynucléaires, auxquels peuvent se mêler des cellules épithéliales desquamées.

Sous la plèvre, l'aspect se modifie. La séreuse elle-même est très épaisse, grâce à un revêtement de fibrine stratifiée, dont les mailles sont séparées par des globules blancs. Au-dessous de l'endothélium pleural, les vaisseaux excessivement dilatés sont presque au contact les uns des autres : le sang contient peu de leucocytes, même sur les parois vasculaires. Enfin, le tissu sous-pleural est infiltré de noyaux, formant de petits amas qui dissocient les faisceaux conjonctifs. Les lymphatiques pleuraux sont pleins de charbon ; disons, pour ne plus y revenir, qu'on en retrouve autour des artères pulmonaires et dans les cloisons interlobulaires.

Les alvéoles sous-pleuraux offrent les mêmes lésions que les alvéoles éloignés, mais elles y sont plus intenses ; presque tous contiennent du sang en abondance.

On trouve en un point limité du poumon une lésion qui a eu, assurément, une grosse importance dans le développement de la pleurésie. Il s'agit d'un abcès ayant la forme d'un triangle, sur la coupe; sa base confine à la plèvre; ses deux côtés sont formés par les cloisons épaissies d'un lobule. Dans sa portion centrale, l'abcès est formé de leucocytes confluents, bien colorables, sans nécrose du noyau. Aucun globule rouge

ne s'y mêle; on n'y retrouve plus trace de la paroi alvéolaire ni de la bronche, ni de l'artère. A la périphérie, les tractus pulmonaires aplatis, écartés, reparaissent; l'exsudat est formé à la fois de globules rouges et de leucocytes; dans quelques alvéoles, le sang est presque pur. Les veines comprises dans les parois lobulaires qui limitent l'abcès sont énormément distendues.

S'agit-il là d'un infarctus suppuré? Nous ne le pensons pas; il est probable que la suppuration s'est accompagnée d'une congestion périphérique; cette congestion a été assez intense pour amener l'hémorrhagie alvéolaire.

Soit dans la plèvre, soit dans les alvéoles et les bronches, soit dans les anses capillaires du poumon, on trouve des cocci, les uns isolés, les autres groupés en petits amas irréguliers. Quelquefois même, on en voit dans des leucocytes.

Foie. — Les cellules glandulaires, très granuleuses, sont revenues sur elles-mêmes; presque toutes, sauf au voisinage de la zone sus-hépatique, contiennent des gouttelettes graisseuses. Entre elles, les capillaires dilatés contiennent un nombre anormal de globules blancs; il est cependant exceptionnel d'en trouver quatre ou cinq confluents, formant un petit foyer où l'on voit des coccus, en partie compris dans les cellules migratrices. On peut retrouver ces microbes libres dans les capillaires; en quelques points, ils se multiplient et forment des amas qui oblitèrent le vaisseau; sans doute cette prolifération est survenue après la mort du malade.

Rein. — Comme dans le poumon et le foie, la congestion est intense; elle est également distribuée dans le cortex et la substance médullaire; les anses malpighiennes sont pleines de sang; quelques leucocytes s'y arrêtent, certains mêmes entrèrent dans la cavité, en dedans de la capsule de Bowman, d'où, à un faible grossissement, la richesse en noyaux du glomérule.

Une faible diapédèse se produit également entre les tubes contournés; les capillaires qu'on y rencontre sont riches en globules blancs.

Mais cette légère néphrite n'est pas exclusivement interstitielle; l'épithélium est atteint; souvent il encombre les tubes

contournés de détritus granuleux; souvent il offre des vacuoles, peut-être graisseuses (les pièces n'ont pas été fixées à l'acide osmique). Ailleurs enfin, le noyau disparaît, soit dans une cellule isolée, soit dans plusieurs cellules situées bout à bout.

Quelques staphylocoques se rencontrent dans les anses du glomérule et entre les tubes rénaux.

II

Les points importants de notre observation sont :

Le début de l'infection par une lésion cutanée spéciale.

L'évolution rapide, la formation d'une pleurésie purulente, consécutive à un abcès lobulaire du poumon voisin.

La présence de lésions disséminées dans les viscères, ayant leur maximum au niveau du poumon.

Le tout dû au staphylocoque doré qu'on trouve à l'état de pureté dans le sang, dans le foyer d'inoculation et dans le poumon, six heures après la mort.

Un certain nombre de faits d'infection staphylococcique ont été rapportés dans les dernières années, et plusieurs travaux ont été consacrés à son étude expérimentale. Aucun pourtant ne concerne l'étude anatomo-pathologique et nous ne pouvons rapprocher les lésions observées dans notre cas de lésions observées par d'autres auteurs chez l'homme ou chez les animaux.

On connaît aujourd'hui plusieurs détails positifs sur l'infection staphylococcique. On sait que la porte d'entrée est en général cutanée (furoncles multiples, en particulier, Tizzoni[1], Preti[2]) ou auriculaire (Legendre et Beaussenet[3], Netter[4]); une infection auriculaire peut se faire aussi bien par voie cutanée que par voie muqueuse. Inutile d'insister sur l'importance de l'inoculation cutanée dans les pyohémies chirurgicales,

1. Tizzoni, *Riforma medica*, 1891, n° 100.
2. Preti, *Riforma medica*, 1892, n° 20.
3. Legendre et Beaussenet, *Sem. méd.*, 92, n° 38.
4. Netter, *Soc. méd. des hôpitaux*, 22 août 1892.

dont quelques-unes sont dues au staphylocoque. L'inoculation est-elle également cutanée dans l'ostéomyélite? On l'ignore jusqu'à présent.

L'infection staphylococcique n'est pas toujours mortelle. Alors elle se révèle au clinicien par des accidents localisés, une arthrite suppurée, le plus souvent. La pleurésie purulente est plus rare, Courtois-Suffit la considère même comme exceptionnelle, et déclare que le staphylocoque dans la pleurésie purulente est presque toujours associé à d'autres agents, plus importants, celui de la tuberculose surtout.

Les abcès miliaires des reins sont une complication importante, qui a été signalée. Le staphylocoque s'élimine du reste par l'urine, mais nous n'avons pas recherché ce détail dans notre observation. D'autres abcès miliaires, métastatiques, peuvent s'observer partout, dans les muscles, le tissu cellulaire, etc. Preti rapporte un fait d'éruption cutanée de même nature.

Le tissu osseux est souvent intéressé. Il l'est avec prédilection à l'époque de la vie où il est en pleine croissance; il peut l'être à un âge avancé, l'ostéomyélite n'étant pas exclusive à la jeunesse et à l'adolescence. Et par analogie, on peut supposer que les arthrites purulentes sont dues à des foyers osseux qui avortent et qui provoquent la lésion articulaire, comme dans notre fait, l'abcès pulmonaire a déterminé la pleurésie.

Une forme très rare, mais certaine, de l'infection staphylococcique est la forme puerpérale. Elle est signalée par Döderlein[1]; M. Louis Martin, interne des hôpitaux, nous a dit en avoir vu un cas. Ici, comme dans d'autres infections générales, le staphylocoque remplace le streptocoque, et produit des effets pathogènes analogues. Il faudra étudier de près tous les cas pour relever toutes les différences. Insistons sur une d'elles qui est capitale dans notre fait.

L'inoculation cutanée du streptocoque se traduit en général par une lésion typique, c'est l'érysipèle. L'inoculation du staphylocoque peut simuler l'érysipèle, se faire par une lé-

1. *Klinisches und bacteriologisches über eine Puerperalepidemie. Arch. f. Gynäkologie*, Bd XI, p. 99.

sion diffuse du tissu cellulaire sous-cutané : il y a analogie et non identité, et nous avons dû rejeter chez notre malade le diagnostic d'érysipèle; inutile de revenir ici sur les caractères que nous avons déjà rapportés. Nous avions comparé les lésions à celle que produit un furoncle de la lèvre, avec phlébite au début; dans les deux cas, il s'agit bien d'infection staphylococcique.

Nous n'avons relevé dans les auteurs aucune observation de « pseudo-érysipèle à staphylocoques » comparable à la nôtre.

M. Rendu a publié récemment[1] un cas d'infection staphylococcique généralisée où la durée fut plus longue (cinq semaines environ), qui se révéla par des symptômes généraux très graves, sans température élevée, avec des signes de congestion pulmonaire peu intense. Les derniers jours, la température s'éleva, et des signes de broncho-pneumonie survinrent à la base droite. A l'autopsie on trouva, au milieu d'un foyer broncho-pneumonique du lobe inférieur droit, deux abcès lobulaires. La rate était molle et diffluente; les reins, pâles et exsangues, semblaient gras. Dans le poumon et les abcès lobulaires, on trouva le staphylocoque doré associé au pneumocoque, dans la rate le staphylocoque seul. M. Rendu insiste sur l'absence d'abcès viscéraux; l'examen anatomo-pathologique n'a pas été pratiqué : peut-être eût-il révélé des lésions analogues à celles que nous avons vues. Dans les deux cas il existait de petits abcès du poumon; M. Rendu signale la broncho-pneumonie, mais il ne s'agissait que d'un aspect microscopique, et du reste les bronchioles étaient respectées.

1. *Bulletin de la Société médicale des hôpitaux*, 17 mars 1893.

VI

NOTE SUR UN CAS DE DIPHTÉRIE ATTÉNUÉE

Par M. le Dr MARTHA, ancien interne des hôpitaux.

Dans une ville de garnison des environs de Paris règne, depuis le commencement de l'année, une épidémie de scarlatine et de diphtérie : des fausses membranes prises sur des malades ont été envoyées au laboratoire de bactériologie du Val-de-Grâce où l'on a trouvé le bacille spécifique de *Löffler*.

Un soldat frappé, pendant cette épidémie, de scarlatine et de diphtérie, est venu en convalescence à Paris, et nous lui avons donné des soins : c'est cette observation qui a été le point de départ de cette note.

La scarlatine avait été accompagnée, chez ce malade, d'une angine avec fausses membranes ayant envahi les amygdales et la luette; la contagion s'était faite à l'hôpital, où ce soldat, étudiant en médecine, remplissait les fonctions d'infirmier,

La scarlatine avait évolué normalement ainsi que la diphtérie; pendant la convalescence le traitement avait consisté en toniques; de plus, tout malade qui avait eu la diphtérie était tenu de continuer, comme pendant la maladie, l'usage d'un gargarisme composé *d'eau phéniquée au centième;* nous insistons sur ce traitement qui, selon nous, a pu jouer un rôle dans l'évolution secondaire du bacille de *Löffler*.

Neuf semaines environ après le début de la diphtérie, le malade, venu en convalescence à Paris, nous a consulté pour savoir s'il pouvait voir les enfants de son entourage sans

danger pour eux. Avant de donner une réponse affirmative nous avons cru devoir pratiquer l'examen bactériologique du pharynx.

On sait en effet que la persistance de la vitalité du bacille de la diphtérie est très longue dans la bouche et le pharynx; ce bacille continue à vivre sur ces muqueuses pendant des semaines et des mois : on n'a pas encore pu, malgré de nombreuses recherches, fixer, même d'une façon approximative, l'époque à laquelle le bacille diphtérique disparaissait ou n'était plus virulent. Par contre, un malade ayant eu une diphtérie légère ou grave, guérit, après avoir été éloigné des siens pendant toute sa maladie, il rentre dans sa famille une dizaine de jours après la disparition de toute fausse membrane : quelques jours après il donne, ayant toutes les apparences de la santé, la diphtérie autour de lui.

Ce sont malheureusement là des cas fréquents qui préoccupent les hygiénistes. C'est ainsi qu'en février 1893 M. le docteur *Deschamps* fit à la Société de médecine publique et d'hygiène professionnelle[1] une communication sur ce sujet. Dans *deux* cas il s'agissait de contamination due au retour dans sa famille d'un enfant guéri de diphtérie à l'hôpital : « Le jeune Charles M..., âgé de 2 ans, est pris de diphtérie et entre le 8 janvier à l'hôpital Trousseau; il en sort guéri le 21. Six jours après, le 27 janvier, son frère, Auguste M..., âgé de 6 ans, tombe malade à son tour et entre à l'hôpital Trousseau. »

Dans les deux cas cités par le docteur *Deschamps*, la désinfection avait été faite très complètement et avec le plus grand soin par les étuves municipales, après le transport de chaque enfant à l'hôpital. Dans les deux cas il n'y a pas eu de contagion, tant que le premier malade est resté à l'hôpital; la contagion ne s'est faite qu'après son retour.

M. *Deschamps* cite, dans son travail, des cas[2] où la durée de la puissance contagieuse est encore plus considérable : deux malades ont été contagionnés par un convalescent au 34e jour; un autre, arrivé au 40e jour de la maladie, a pu également contagionner ses voisins.

1. *Revue d'hygiène et de police sanitaire*, 20 mars 1893, n° 3, p. 241.
2. Voir *Lyon médical*, 1889, Dr Bard.

Les recherches de *Tobiesen*[1], à Copenhague, ont porté sur 46 enfants renvoyés guéris de l'hôpital; 24 fois il a trouvé des bacilles diphtériques virulents; un de ces enfants avait quitté l'hôpital depuis 31 jours.

II

A côté du bacille de *Löffler* existe un autre micro-organisme, morphologiquement semblable; c'est le bacille *pseudo-diphtérique*[2]. *Löffler* avait trouvé ce bacille dans la salive d'un enfant; depuis il a été bien étudié par *Hoffmann*, *Zarniko*, *Roux* et *Yersin*. Si on ensemence en stries plusieurs tubes de sérum avec des fausses membranes diphtériques, on peut trouver, rarement il est vrai, au milieu de nombreuses colonies de bacilles très virulents, une ou plusieurs colonies dont l'inoculation reste sans effet sur les animaux. On rencontre encore ces bacilles *pseudo-diphtériques* dans le mucus pris sur la gorge soit de malades atteints de rougeole, soit de sujets sains. C'est ainsi que *Roux* et *Yersin*, à l'hôpital des Enfants malades, chez 45 enfants n'ayant aucune affection de la gorge ou de la bouche, l'ont retrouvé 15 fois. Nous l'avons cherché en vain dans le mucus de huit individus bien portants.

Le bacille *pseudo-diphtérique*[3] se colore aussi bien que le bacille virulent, soit par le bleu de *Löffler*, soit par le bleu composé de *Roux*, soit par la méthode de *Gram*. C'est un bâtonnet droit ou recourbé, à extrémités arrondies, parfois renflées, tout comme le bacille diphtérique. Sur sérum, sur gélose, les cultures du bacille diphtérique et celles du bacille pseudo-diphtérique sont analogues. Cependant, comme le bacille *pseudo-diphtérique* se développe assez bien à 20°, ses cultures sur gélatine sont plus abondantes que celles du bacille virulent. Les animaux les plus sensibles au virus diphtérique résistent à son inoculation : tout ce que l'on a pu observer, c'est parfois un peu d'œdème au point d'inoculation chez les cobayes.

1. *Revue d'hygiène* du 20 mars, 1893, p. 259.
2. *La diphtérie*, par le Dr Bourges, Paris, Rueff, p. 60.
3. Voir Bourges, *loc. cit.*, p. 61.

III

Le 15 mars nous avons examiné la gorge de notre malade ; elle ne présentait rien de particulier. Nous avons alors procédé à des cultures du mucus pharyngien. Avec un fil de platine recourbé en anse à son extrémité et stérilisé à la lampe, la région amygdalienne a été légèrement grattée, de manière à ramener un peu de mucus sans produire d'érosion à la muqueuse. Ce mucus a été ensemencé en stries sur du sérum en tubes, et placé à l'étuve à 37°.

Le 17 *mars*, les tubes ne présentaient pas trace de culture.

Le 18 *mars* (48 heures après l'ensemencement), apparaît un commencement de végétation qui se traduit par quelques taches blanchâtres, légèrement saillantes.

Le 20 *mars*. Les cultures ont une belle apparence : à l'examen microscopique des lamelles, on voit un grand nombre de *petits bacilles*, présentant tous les caractères morphologiques de ceux de la diphtérie, sur lesquels nous avons insisté précédemment.

Nous ensemençons des tubes de bouillon et de gélatine *le* 21 *mars*, en ayant soin de faire *deux séries* distinctes : dans les tubes A, nous ensemençons des colonies qui présentent à la culture et au microscope tous les caractères de bacille de Löffler ; dans le tube B nous mettons des colonies qui à la culture et à l'examen microscopique ne semblent pas présenter d'une façon aussi nette les caractères de ce bacille.

Le 22 *mars*. Un demi-centimètre cube de bouillon du tube A est inoculé, sous la peau du ventre d'un cobaye A, et un demi-centimètre cube du tube B est inoculé, dans les mêmes conditions, avec des instruments stérilisés, sous la peau du ventre d'un cobaye B.

Le 23 *mars*. Les cobayes se portent bien ; ils mangent de bon appétit, ont le poil brillant, la respiration normale, etc. Au niveau des inoculations sous-cutanées n'existe aucun noyau d'induration.

Les tubes de gélatine, qui, la veille encore, étaient restés stériles, commencent à pousser ; on aperçoit en effet sur tout

le trajet du fil de platine, dans la gélatine, une traînée blanchâtre : des parcelles colorées et examinées au microscope nous montrent tous les caractères morphologiques du bacille diphtérique. Cette rapidité dans le développement du bacille sur gélatine est encore une preuve en faveur de la *pseudo-diphtérie*, puisque le bacille virulent de Löffler ne trouve pas, dans ce milieu placé à une température peu élevée, des conditions suffisantes pour son développement.

Et dans les cas, peu nombreux d'ailleurs, où le bacille virulent a poussé sur gélatine, la culture n'a commencé à apparaître que tardivement et non pas le deuxième jour, comme dans ce dernier cas.

Le 24 *mars*. Le cobaye B est mort ; il n'existe aucune trace d'induration, même légère, au niveau du point d'inoculation. A l'autopsie de l'animal (qui était une femelle pleine), on trouve tout le poumon droit splénisé; rien au poumon gauche; la rate est normale; les autres organes sont sains : dans le mucus du poumon splénisé, on rencontre un grand nombre de *streptocoques*. On se souvient que le tube B, qui avait servi à l'inoculation du cobaye B, avait reçu des cultures dont les caractères de diphtérie n'étaient pas très nets.

Le 25 *mars* (le cobaye a été inoculé le 22 mars) on trouve, au niveau du point d'inoculation, la peau du ventre légèrement indurée. L'animal continue cependant à se bien porter et à manger de bon appétit.

Le lendemain (26 mars), l'induration a augmenté de volume ; il commence à se former un léger exsudat au-dessous de l'induration; et sur l'un des côtés existe une petite croûte.

Nous frottons un fil de platine stérilisé sur la partie supérieure de la croûtelle, dans la partie exsudative, et nous ensemençons des tubes de gélose et de gélatine, et nous touchons légèrement des lamelles. Celles-ci, colorées et examinées, laissent voir un grand nombre de bacilles présentant tous les caractères de ceux de la *diphtérie*. Des cultures apparaissent les jours suivants dans les tubes de gélose et de gélatine. Celles-ci sont semées dans du bouillon; 1/2 centimètre cube est inoculé le lendemain sous la peau du ventre d'un cobaye qui, deux jours plus tard, présente, au niveau

du point d'inoculation, l'*induration caractéristique*. En quelques jours elle disparaît, et l'animal continue à se bien porter.

Conclusions. — Le malade a eu, avec la scarlatine, une angine diphtérique, reconnue telle par le laboratoire bactériologique du Val-de-Grâce. Plus de *deux mois* après le début des accidents, alors que toute trace de diphtérie avait disparu, l'examen bactériologique de la gorge a permis de déceler l'existence, au niveau de l'épithélium pharyngé, de *bacilles de la diphtérie*. Ces bacilles présentaient tous les caractères morphologiques de ceux de Löffler, mais s'en distinguaient par ce fait important qu'ils n'amenaient pas la mort des animaux inoculés, n'occasionnant qu'une simple induration passagère au niveau de la piqûre. C'était donc, non pas le bacille de la diphtérie, mais le bacille de la *diphtérie atténuée* qui avait poussé dans les tubes.

Löffler a prétendu que ces deux bacilles, l'*inoffensif* et le *virulent*, étaient très voisins, mais n'étaient pas identiques.

Mais, depuis les recherches de *Roux* et *Yersin*, on admet généralement leur identité. D'abord ces auteurs ont pu atténuer des cultures virulentes en les plaçant à 40°, dans un courant d'air; elles devenaient inoffensives pour les animaux, alors qu'auparavant elles les tuaient. De plus ces bacilles atténués prennent dans les cultures les caractères du bacille pseudo-diphtérique; ils sont plus courts et poussent mieux à une température plus basse sur les différents milieux.

On peut donc admettre avec *Roux* et *Yersin*, et *Bourges*, qu'il existe des diphtéries qui ont pour origine le bacille *pseudo-diphtérique*; devenu virulent grâce à certaines conditions encore mal déterminées, il peut être le point de départ de contagions nouvelles.

Pourquoi notre malade, atteint deux mois auparavant de *diphtérie vraie*, n'était-il plus porteur, lors des examens bactériologiques, que de bacilles atténués, de bacilles de *pseudo-diphtérie?* On ne peut qu'émettre des hypothèses. Cependant il nous semble rationnel d'admettre que le bacille virulent a perdu ses propriétés, à la suite du traitement particulier auquel le médecin du régiment avait soumis les malades:

nous avons vu que, pendant la diphtérie et la convalescence, il prescrivait à chaque malade de fréquents *gargarismes phéniqués*. Notre malade a continué chez lui l'usage quotidien de ce gargarisme phéniqué.

De même que *Roux* et *Yersin* ont atténué des cultures virulentes de *diphtérie* en les plaçant à 40°, dans un courant d'air, on peut admettre que l'action fréquemment répétée de l'acide phénique sur la muqueuse bucco-pharyngienne a agi sur les *bacilles virulents*, et les a transformés en *bacilles inoffensifs*.

VII

QUELQUES FAITS RELATIFS

A LA

PATHOGÉNIE DU DIABÈTE PANCRÉATIQUE

EN RÉPONSE A M. DE DOMINICIS

Par M. E. HÉDON

Depuis l'époque où j'ai fait paraître dans ces *Archives* une série de trois mémoires sur le diabète sucré consécutif à l'extirpation du pancréas, j'ai poursuivi avec persévérance mes expériences sur le même sujet. Actuellement j'ai pratiqué l'extirpation du pancréas sur 150 chiens. Parmi ces animaux les uns avaient subi au préalable une injection de paraffine dans le canal de Wirsung, les autres possédaient leur pancréas indemne. Les résultats que j'ai obtenus confirment pleinement ceux qui ont été publiés par von Mering et Minkowski. Quelques-uns s'en écartent légèrement, mais assez peu pour que j'espère trouver à bref délai quelles sont les conditions expérimentales qui expliquent nos divergences. Enfin une étude que j'ai entreprise récemment de la glycosurie alimentaire consécutive à la destruction du pancréas chez le lapin vient ajouter quelques faits nouveaux à la somme de connaissances que nous possédons aujourd'hui sur le diabète expérimental. J'ai l'intention de condenser toutes ces expériences dans un prochain mémoire. Leur seul exposé constituera une nette réfutation des objections et des théories que quelques expérimentateurs italiens nous opposent. Je pourrais donc me

dispenser d'écrire les quelques lignes qui vont suivre; si je le fais c'est afin d'éviter pour plus tard l'exposé de discussions et polémiques qui, à mon avis, ne font qu'obscurcir le texte de nos mémoires, en outre qu'elles jettent le trouble dans l'esprit des lecteurs. Ce n'est pas que je nie l'utilité des débats contradictoires; mais j'estime que, dans cette question des fonctions du pancréas, il y a une part de vérité acquise, définitivement acquise, et que les attaques dont elle est l'objet prouvent seulement que les contradicteurs ne se sont pas placés dans des conditions convenables pour l'obtenir. C'est ce qui arrive le plus souvent du reste dans nos sciences expérimentales pour tout fait nouveau. Il lui faut la consécration du temps pour qu'il soit admis par tout le monde.

M. de Dominicis, dans le n° de juillet de ces *Archives*, soutient quelques propositions et une théorie qui sont en désaccord formel avec les faits que Minkowski et moi avons obtenus. Il veut que je sois en contradiction avec moi-même dans l'interprétation de mes propres expériences. On verra plus tard par l'exposé de nos observations que M. de Dominicis a tort de soutenir une thèse contraire à la nôtre et qu'il n'y a point de contradiction entre mes résultats et l'interprétation que je leur donne. Pour le moment, en dehors de tout exposé d'expériences, voici sur quels points M. de Dominicis est dans l'erreur.

I. — La glycosurie se montre toujours *sans exception*, après l'extirpation *totale* du pancréas chez le chien. Il serait vraiment singulier qu'un phénomène de cette importance fût inconstant. A quel physiologiste oserait-on dire aujourd'hui qu'un phénomène peut indifféremment se produire ou faire défaut, bien que les mêmes conditions expérimentales soient toujours réalisées? Celui qui soutiendrait une pareille thèse pourrait lire avec profit les pages 302 et suivantes de l' « Introduction à la médecine expérimentale », de Cl. Bernard. M. de Dominicis conviendra bien avec moi que les résultats négatifs qu'il a obtenus dans plusieurs cas proviennent de ce que l'apparition de la glycosurie était entravée par quelque cause particulière. Or quelles sont ces causes qui empêchent

la glycosurie de se montrer après l'extirpation du pancréas? D'abord une extirpation incomplète; en second lieu, l'inflammation péritonéale généralisée et, dans ce cas, l'animal meurt peu après l'opération, ou limitée, et alors l'animal peut survivre plus ou moins longtemps. Si ces conditions n'existent pas, et si l'animal que l'on met en expérience est bien portant, la glycosurie ne manque *jamais* après l'extirpation du pancréas.

Il est temps maintenant de faire cesser un malentendu. On cherche à me mettre en désaccord avec moi-même en prenant dans mes expériences les cas dans lesquel la glycosurie ne se montrait que si l'animal recevait une pâtée renfermant du pain et manquait totalement ou à peu près sous l'influence du régime carné exclusif. Ces cas très rares se sont produits malgré une extirpation que je considérais comme totale et c'est là-dessus qu'une discussion sérieuse devrait être engagée avec Minkowski. Mais quelle contradiction y a-t-il, je le demande, entre ces deux propositions :

1° La glycosurie apparaît toujours après l'extirpation du pancréas.

2° Dans quelques cas elle n'apparaît que si l'animal mange la pâtée commune renfermant une proportion normale d'hydrates de carbone.

De cette dernière proposition à celle-ci que la glycosurie peut manquer totalement après l'extirpation du pancréas, il y a loin.

On admire mon attitude expérimentale, mais on ne comprend pas ma façon de raisonner. Pour ce qui est du raisonnement je le crois conforme aux règles de la plus stricte logique. Un diabétique se présente à un clinicien; celui-ci, après avoir reconnu l'existence de la glycosurie, soumet son malade au régime azoté et exclut sévèrement tout féculent de l'alimentation. Je suppose que la glycosurie cesse sous l'influence de ce régime. Le malade n'en est pas moins diabétique, que je sache. Veut-on donner seulement le nom de diabète sucré à la maladie dans laquelle la glycosurie se montre indépendante du régime alimentaire? Alors nous discuterions sur des mots. Un chien n'est pas un animal exclusivement

carnassier. Que la glycosurie manque lorsqu'on ne lui donne que de la viande à manger, cela prouve-t-il qu'il ne peut pas présenter les symptômes du diabète sucré? Évidemment non, puisque cette glycosurie apparaît avec intensité lorsqu'on le nourrit comme un chien normal. Ne voit-on pas qu'entre le diabète à forme légère dans lequel la glycosurie est sous la dépendance de l'ingestion d'hydrates de carbone et le diabète grave dans lequel la glycosurie existe malgré la diète carnée, il n'y a qu'une question de degré?

M. de Dominicis, pour se donner raison, prend dans mes expériences des cas dans lesquels la glycosurie était quasi nulle ou même nulle et il omet de dire que l'animal était soumis au régime carné exclusif. Cela peut lui servir pour appuyer ses affirmations, mais ce n'est qu'en dénaturant les expériences. Je ne possède point d'observations dans lesquelles la glycosurie, ayant manqué sous l'influence du régime azoté, ne se soit aussitôt élevée à un très fort chiffre quand l'animal recevait la pâtée commune renfermant du pain.

Voici donc la ligne de démarcation. M. de Dominicis a observé des cas d'absence totale de la glycosurie malgré l'extirpation du pancréas. Or il n'en existe point quand l'extirpation est bien complète. Les cas négatifs doivent recevoir leur explication par les considérations que je viens d'exposer.

L'argumentation de M. de Dominicis n'est par conséquent pas fondée. Il devrait seulement me demander pourquoi je n'ai pas toujours obtenu la même glycosurie intense et indépendante du mode d'alimentation. C'est une question que je me suis posée à moi-même sans la résoudre. Il y a encore des explications à trouver. Pour Minkowski ces cas relèvent d'une extirpation incomplète. J'envisagerai plus tard cette opinion.

II. — *L'ablation de la tête du pancréas faite de manière à empêcher toute sécrétion digestive n'est pas suivie de glycosurie ou seulement d'une glycosurie passagère comme celle que provoque tout traumatisme portant sur le pancréas; l'extirpation ultérieure de la queue de la glande amène aussitôt l'apparition d'une glycosurie intense et durable.* Voilà une expé-

rience avec contre-épreuve qui maintes fois répétée a toujours donné le même résultat. M. de Dominicis ne peut-il donc se ranger à l'évidence? Sa théorie n'est pas compatible avec ce fait. Dira-t-il, pour la soutenir, que le fragment conservé pouvait encore déverser son produit dans le duodénum, quand toute connexion avec cet intestin était rompue, quand le fragment conservé était séparé de la paroi duodénale par un intervalle de 6 à 7 centimètres et par une lame épaisse de tissu fibreux? Cela pourrait à peine se soutenir; mais cette sécrétion dans l'intestin est rendue *absolument impossible* lorsque le fragment de pancréas a été amené sous la peau, la sécrétion s'opérant alors à la surface cutanée par une fistule. Or :

III. — La greffe sous cutanée du pancréas, telle que nous l'avons pratiquée avec Minkowski est toujours suivie du même résultat, lorsque le tissu du fragment transplanté ne s'altère pas. *La glycosurie ne se montre pas après l'extirpation du pancréas intra-abdominal; pour le faire apparaître il faut de plus extirper la greffe.* Je donnerai plus tard le protocole de toutes mes expériences de greffe et renverrai, pour que le lecteur puisse vérifier dès maintenant notre assertion, au mémoire que j'ai publié dans les *Archives de physiologie* sur ce sujet et à l'important travail que Minkowski vient de faire paraître dans les *Arch. für exp. Pathologie und Pharmakologie*, 1893. Ces expériences sont nettes, décisives et la négation pure et simple ne réussira pas à les ébranler. Pour tout lecteur qui se donnera la peine de parcourir les comptes rendus de ces expériences, le jugement sera facile; il verra ce qu'il faut penser des contradictions lancées à la légère, au courant de la plume.

J'ai imaginé cette expérience de greffe du pancréas après Minkowski, mais indépendamment de lui. Mais n'aurais-je fait que l'imiter *encore dans ce cas*, que je m'estimerais largement satisfait. Je me trouve en effet avec ce distingué expérimentateur sur un solide terrain; ceux qui ont pris des voies latérales ont fait fausse route et ont dû revenir en arrière; ceux qui y persistent encore, en dépit de l'évidence, ne feront aucun progrès.

Dans toute question scientifique il faut envisager séparé-

ment les faits et l'interprétation des faits. Pour l'interprétation, elle peut varier suivant la tournure d'esprit de l'expérimentateur et, pour la question des fonctions du pancréas en particulier, il est bien certain que les conséquences à tirer des expériences méritent d'être discutées froidement et sans idées préconçues, et que l'on ne saurait trop prendre en considération les objections et remarques venant de différents côtés. Mais quant aux faits, lorsqu'ils sont établis sur un grand nombre d'expériences bien exécutées, lorsqu'ils se reproduisent constamment sous les mêmes conditions expérimentales avec le caractère d'un rigoureux déterminisme, il faut les admettre nécessairement; et pour ma part, je déclare me refuser à engager désormais aucune discussion sur ce sujet. Si M. de Dominicis n'obtient pas les mêmes résultats que nous, c'est qu'il ne se place pas dans les mêmes conditions d'expérience.

Si les termes dont je me suis servi pour caractériser des expériences contraires aux nôtres ont paru outrées, je rectifierai volontiers et je dirai, en citant Cl. Bernard, que toutes les expériences sont bonnes dans le déterminisme de leurs conditions respectives. Seulement je nie que toutes aient la même valeur pour la solution du problème que l'on s'est proposé de résoudre. « Tous les jours on voit des discussions qui restent sans profit pour la science, parce que l'on n'est pas assez pénétré de ce principe que chaque fait ayant son déterminisme, un fait négatif ne prouve rien et ne saurait jamais détruire un fait positif. » (Cl. Bernard, *Introd. à la méd. exp.*, p. 306.)

ANALYSES ET BIBLIOGRAPHIE

Sur la part des leucocytes dans le pouvoir bactéricide du sang de chien, par MM. Denys et Havet. (*La Cellule*, t. X, 1893, p. 7.)

Dans une première série d'expériences faites avec le bacille coli, le staphylocoque doré, et les spores du bacillus subtilis, les auteurs trouvent que les propriétés bactéricides du sérum de sang de chien dépouillé de ses leucocytes par la filtration sont très inférieures à celles du sang complet, non filtré, et ils en concluent que, chez le chien, la part principale de ce pouvoir bactéricide revient aux leucocytes agissant comme phagocytes. Ces phagocytes détruisent les microbes en les englobant, et non pas sous l'influence de la sécrétion, par ces éléments cellulaires, de substances bactéricides.

Aussi peut-on rendre au sang filtré, au sérum ou à un exsudat centrifugé, tout leur pouvoir bactéricide en y ajoutant des leucocytes provenant de cet exsudat.

Néanmoins on doit admettre qu'une partie du pouvoir bactéricide du sang de chien, la plus faible, il est vrai, revient au sérum.

On ne peut d'ailleurs émettre sur cette question des propositions générales et invariables, car le sang filtré et le sérum de l'homme et surtout ceux de la poule et du pigeon se montrent aussi bactéricides pour le bacille coli que leur sang complet et non filtré; quelquefois même les propriétés bactéricides du sérum sont plus énergiques et leur action plus rapide que celles du sang complet.

Le chauffage à 55 degrés pendant 1 heure dépouille le sérum de son pouvoir bactéricide que le passage d'un courant de CO^2 ne lui restitue pas.

L'immunité ne peut donc s'expliquer exclusivement ni par la théorie phagocytaire ni par la théorie humorale : humeurs et leucocytes y contribuent dans des proportions variables suivant les espèces, et probablement aussi suivant la nature de l'agent microbien.

E. Mosny.

Étude sur l'acholie ou cholémie expérimentale, par MM. J. Denys et L. Stubbe. (*La Cellule*, t. IX, 1893, p. 447.)

Les auteurs recherchent si le syndrome clinique par lequel se terminent souvent les maladies du foie (coma, convulsions, etc.), et que quelques auteurs attribuent à l'accumulation dans le sang des produits

de la sécrétion biliaire (cholémie) n'est pas plutôt dû à l'arrêt du fonctionnement du foie (acholie).

Ils ont donc détruit les cellules hépatiques, en injectant directement dans les voies biliaires du chien une solution d'acide acétique à 2 ou 5 p. 100. Quelques heures après, ils observaient chez les chiens une soif vive, des vomissements, puis le coma interrompu par des convulsions d'abord partielles, puis généralisées, enfin l'animal mourait au bout d'un temps variant de six à vingt-six heures : ces phénomènes sont identiques à ceux obtenus par Minkowski au moyen de l'extirpation du foie.

L'examen du foie a montré aux expérimentateurs belges que le parenchyme hépatique était bien réellement détruit, et que la circulation sanguine était absolument libre.

Les phénomènes observés sont donc réellement dus à la destruction du parenchyme hépatique; une série de contre-expériences démontre qu'on ne peut les attribuer à une intoxication par l'acide acétique.

E. Mosny.

Sur le mécanisme des symptômes gastro-intestinaux dans le choléra nostras, par **MM. J. Denys** et **Ch. Van den Bergh.** (*Extr. du Bull. de l'Acad. r. de médecine de Belgique*, 1893.)

Admettant que l'agent microbien du choléra nostras est le bacillus coli communis, hôte habituel de notre intestin normal, les auteurs recherchent quelles sont les conditions de résorption de sa toxine, et pour quelles causes l'intoxication se produit.

Une première série d'expériences leur démontre qu'une dose de bacilles très virulents ou de toxines, mortelle lorsqu'elle est injectée dans la plèvre, est complètement inoffensive quand on l'introduit dans le tube digestif par la bouche, ou directement dans l'intestin grêle, après laparotomie, ou même lorsqu'on l'emprisonne entre deux ligatures, dans une anse intestinale.

Cette tolérance du tube digestif pour la toxine du coli-bacille ne peut s'expliquer que par la destruction de la toxine par les sucs gastrique ou pancréatique, par sa rétention et sa destruction dans le foie, ou bien enfin par sa non-absorption par la muqueuse intestinale.

MM. Denys et van den Bergh démontrent que les deux premières hypothèses sont inadmissibles, et admettent, sans d'ailleurs pouvoir en fournir la preuve expérimentale, que l'innocuité des toxines déposées à la surface du tube digestif est due à la barrière que leur oppose l'épithélium intestinal, ou peut-être à leur destruction par ce même épithélium.

Les lésions intestinales (congestion, hémorrhagies, desquamation) consécutives à l'injection à distance, dans le sang, les tissus ou la plèvre, de cultures vivantes ou tuées du coli-bacille, ne sont pas dues à

l'élimination par le foie ou le pancréas d'une substance agissant localement, mais à l'apport de cette substance toxique par les vaisseaux sanguins.

Il est donc probable que le syndrome clinique du choléra nostras est dû à une lésion même minime de l'épithélium intestinal permettant l'absorption des coli-bacilles et de leur toxine, et leur action ultérieure sur la muqueuse intestinale. La lésion primordiale de l'épithélium intestinal serait due à l'action de produits irritants de fermentation.

E. MOSNY.

Sur les rapports du pneumo-bacille de Friedlænder, du ferment lactique et de quelques autres organismes avec le Bacillus lactis aerogenes et le Bacillus typhosus, par **MM. J. Denys** et **J. Martin**. (*La Cellule*, IX, 1893, p. 261.)

Les auteurs qui ont étudié comparativement quatre échantillons divers de pneumo-bacille de Friedländer et un bacille lactique aérogène pris dans les selles d'un enfant sain concluent qu'il s'agit là, non pas de deux espèces différentes, mais de deux variétés d'une même espèce.

Leurs caractères morphologiques, et en particulier leur pléomorphisme, seraient identiques; les auteurs avouent ne s'être pas occupés de la motilité à laquelle ils refusent toute importance.

Les caractères de leur culture dans la gélatine et la gélose sont très analogues, et ne diffèrent que par la rapidité plus grande du développement, et l'exubérance plus considérable des cultures du B. lactis aerogenes.

Les cultures sur pomme de terre de l'un et de l'autre microbe se développent avec une rapidité et une abondance égales.

Tous deux font fermenter la glucose et la lactose, mais la fermentation est plus rapide et plus active avec le B. lactis aerogenes qu'avec le pneumo-bacille. Les réensemencements successifs du pneumo-bacille dans le lait amènent cet organisme à faire coaguler le lait aussi rapidement que le B. lactis aerogenes. Le degré d'acidité de ces cultures, très variable, est en général plus forte pour le B. lactis aerogenes.

L'action pathogène de ces deux microbes sur le lapin, le cobaye et le chien, est absolument identique.

Les auteurs concluent de ces recherches que le pneumo-bacille n'est qu'un bacille aérogène doué d'une moindre vitalité.

Les transformations subies par leurs vieilles cultures de pneumobacille et leur ressemblance avec les cultures du bacille typhique, ont poussé MM. Denys et Martin à rechercher leurs analogies et leurs différences : leurs cultures sur pommes de terre sont identiques; les pneumobacilles ont perdu définitivement leur propriété de faire fermenter la glucose, ce qui est un des caractères du bacille typhique; seulement les pneumo-bacilles continuent toujours à faire coaguler le lait et à

rougir la gélose lactosée tournesolée, aussi les auteurs nous semblent-ils en déduire avec trop de précipitation l'identité du bacille typhique et du bacille coli admise par MM. Rodet et G. Roux, et encore insuffisamment démontrée à l'heure actuelle.

Enfin, MM. Denys et Martin, confirmant les recherches de MM. Wurtz et Leudet, concluent, d'une série d'expériences sur le lapin et sur le chien, à l'identité du ferment lactique de Pasteur et du B. lactis aerogenes d'Escherich : l'action des cultures de ces deux organismes est identique, qu'il s'agisse des cultures vivantes ou des cultures chauffées à 100-120°.

Les mêmes auteurs pensent que ces trois bacilles et d'autres tels que le bacille du Rhinosclérome, le bacille Pseudopneumonicus, le bacille Crassus Sputigenus, le bacille Enteriditis Gærtner, et ceux de l'inflammation des glandes mammaires des vaches ne constituent que des variétés d'un même organisme.

E. Mosny.

Un cas d'infection généralisée à streptocoques, à la suite d'un érysipèle de la peau, par **Pfuhl**. (*Zeitschr. f. Hygiene*, XII, 1892, p. 517.)

Il s'agit d'un érysipèle de la face chez un nouveau-né au sixième jour de la maladie : les cultures, les coupes et la coloration des exsudats étalés sur des lamelles mirent en évidence la présence à l'état de pureté, dans tous les organes et dans le sang du cœur, du streptocoque de l'érysipèle.

L'auteur signale ce fait comme une rareté et rappelle que, même dans les érysipèles mortels, le streptocoque ne dépasse guère les limites de la plaque érysipélateuse. C'est là, dit Pfuhl, la seule observation qu'il connaisse où la présence de l'érysipélocoque soit notée dans tous les organes : c'est la seule preuve de l'existence d'une infection généralisée, à streptocoques, à la suite d'un érysipèle de la peau.

Je ferai pourtant remarquer que M. Achalme, dans une thèse parue au commencement de 1892, rapporte deux faits ayant beaucoup d'analogie avec celui de M. Pfuhl (Achalme, thèse de Paris, 1892, obs. n° 2 et 9).

E. Mosny.

Le Gérant : G. Masson.

Paris — Typ. Chamerot et Renouard, 19, rue des Saints-Pères. — 30290

MÉMOIRES ORIGINAUX

I

SUR LE MODE DE FORMATION ET DE GUÉRISON DES ABCÈS

Par M. KIENER et M. le Dr DUCLERT

Médecin principal de l'armée, professeur à la Faculté de Montpellier.

Professeur à l'École d'agriculture de Montpellier.

TRAVAIL DU LABORATOIRE D'ANATOMIE PATHOLOGIQUE DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE

PLANCHES IX ET X.

INTRODUCTION : *Diversité des opinions qui ont cours sur l'inflammation, sur le phénomène qui la caractérise essentiellement, sur l'origine des éléments anatomiques qui y jouent un rôle, et sur son utilité.*

Il n'est pas impossible que l'avenir nous réserve la découverte de quelque fait ayant échappé jusqu'ici à l'observation et propre à jeter une nouvelle lumière sur le processus de l'inflammation. Cependant ce vaste domaine a été si minutieusement exploré depuis un demi-siècle, et nous possédons sur les conditions déterminantes du processus et sur les phénomènes dont il se compose des données si nombreuses et si précises, qu'on pourrait croire prochain le moment où une théorie embrassant l'ensemble des faits connus s'imposera à l'opinion commune des histologistes.

En réalité, tout est controversé dans cette question, et les



travaux récents, bien loin de tendre à cette solution unanime, semblent avoir pris à tâche de remettre en honneur des idées qu'on considérait comme vieillies et qu'on avait abandonnées.

Examinons en particulier l'histoire d'un abcès. Il s'agit ici d'un processus dont les agents pathogènes sont parfaitement connus, qu'on peut reproduire expérimentalement avec une grande sûreté, et qui réalise le type le plus parfait de la maladie locale aboutissant par une évolution cyclique à la guérison. En dépit des conditions favorables qu'il semble présenter à l'étude, on est loin de s'entendre sur l'origine des éléments morphologiques qui apparaissent dans le foyer, sur la cause déterminante qui fait entrer en scène chacun d'eux et sur le rôle qui leur est assigné, sur le pourquoi et le comment de la guérison, sur ce qui la contrarie ou la favorise. Nous n'avons pas le dessein d'exposer ici le développement historique de la question; mais nous croyons utile de faire ressortir le désaccord des principales théories actuelles sur les divers points que nous nous proposons d'examiner dans ce travail.

Il est évident qu'il y a deux faits à considérer dans l'évolution d'un abcès, la destruction d'un tissu qui se transforme en pus, la nouvelle formation d'un tissu qui prend la place de l'ancien. Certains histologistes considèrent ces deux parties du processus comme absolument distinctes et successives, relevant de causes différentes; ils réservent exclusivement le nom d'inflammation pour la première, et désignent la deuxième sous le nom de réparation. D'autres auteurs considèrent au contraire les deux faits comme indissolublement liés. Sans préjuger la solution de la question, nous ferons remarquer qu'au double point de vue de la théorie et de la pratique les deux faits ont une importance égale, et que l'histologiste a la tâche d'expliquer le mécanisme de l'un et l'autre.

Théorie de Virchow. — Pour l'auteur de la pathologie cellulaire, les deux phénomènes sont étroitement liés. L'inflammation ou l'irritation du tissu conjonctif se manifeste par une multiplication des cellules conjonctives (on ne connaissait alors que les cellules fixes), aboutissant à une néoformation du tissu. La suppuration est une circonstance en rapport

avec un degré plus intense de l'irritation; elle résulte d'une prolifération plus active aboutissant au globule du pus, et en même temps de la fonte de la substance fondamentale. On pouvait croire cette théorie abandonnée lorsque tout récemment on vit M. Grawitz s'efforcer de la remettre en honneur dans une série de publications, et consacrer à cette cause beaucoup de chaleur et d'habileté. Sans examiner ici si cette manière de voir est bien fondée histologiquement nous ferons remarquer seulement qu'au point de vue théorique elle permet de rattacher les inflammations chroniques ou cirrhoses à l'inflammation aiguë, et qu'au point de vue de la médecine pratique, elle a pour conséquence qu'il y a tout avantage de combattre l'inflammation, puisqu'on peut espérer, en affaiblissant celle-ci, empêcher ou amoindrir la formation du pus.

Théorie de Cohnheim. — Une théorie beaucoup plus ample, tenant compte d'un grand nombre de faits nouveaux, fut introduite par Cohnheim. Cet auteur fit remarquer que le premier effet d'un agent nocif sur les tissus, loin d'être une excitation formative, est, dans la majorité des cas, une nécrose plus ou moins étendue. Lorsque cette action destructive est limitée à un petit nombre d'éléments, on voit ultérieurement s'effectuer dans le voisinage une prolifération des cellules fixes ayant pour résultat le remplacement des cellules détruites. Ce phénomène est une pure et simple régénération, sans relation de dépendance avec l'action de l'agent pathogène, et ayant sa raison déterminante dans la propriété qu'ont les tissus vivants de réparer leurs pertes de substance. Et tout ce processus n'a rien de commun avec l'inflammation.

Mais si l'agent pathogène a des propriétés plus irritantes et étend son action jusque sur les vaisseaux dont il altère les parois, un trouble circulatoire s'établit, et le tissu s'infiltre de petites cellules rondes qui ne sont autres que des leucocytes du sang émigrés par diapédèse dans le foyer de l'irritation.

Si l'agent est plus irritant encore, s'il contient un poison spécial peptonisant, le tissu se ramollit et les leucocytes suspendus dans le liquide résultant de la fonte constituent le pus. Ainsi se trouvait justifiée par une démonstration inat-

tendue la prévision de Virchow exprimée dans ces mots : le pus a une forme hématoïde, il est le sang de la pathologie.

Diapédèse au 1[er] degré, formation du pus au 2[e] degré, voilà donc pour Cohnheim ce qui constitue l'inflammation. Dans le premier cas, les leucocytes disséminés dans le tissu sont vivants et possèdent la propriété d'incorporer le matériel mort, de le digérer ou de le transporter au loin; mais dans le pus, les leucocytes sont frappés de mort et ne peuvent plus remplir un rôle utile.

C'est seulement lorsque l'inflammation est terminée que commencent les phénomènes de la réparation, et leur cause déterminante est l'existence d'une perte de substance. Toutefois, dans ces nouvelles conditions, la réparation ne s'accomplit pas avec la régularité qui caractérise celle des lésions simples, ni par le concours exclusif des cellules fixes. Les leucocytes contribuent à la formation des bourgeons charnus et du tissu de cicatrice, en se transformant en cellules stellaires et en fibroblastes.

On voit que, d'après cette théorie, les deux phénomènes de la destruction et de la réparation sont successifs et relèvent de causes différentes, mais ne sont cependant pas complètement distincts. On voit aussi que l'inflammation, tout en remplissant un rôle utile, puisque les leucocytes nettoient le foyer et participent à la néoformation, est cependant une complication, surtout lorsqu'il y a formation du pus; et cette manière de voir justifie encore dans une certaine mesure la thérapeutique antiphlogistique.

La forte dialectique de Cohnheim a exercé une influence persistante dont on retrouve la trace dans une série de travaux qui se continue jusqu'aujourd'hui. La tendance générale de ces derniers a été d'accentuer la séparation entre les deux stades, destructif et formatif de l'inflammation. Comme durant cette période qui comprend les dix dernières années, la présence de figures karyokinétiques était considérée comme le seul caractère légitime de la division cellulaire, on fut amené à reculer jusqu'à des limites invraisemblables l'époque du début de la néoformation conjonctive. D'autre part, de nouvelles recherches avaient eu pour résultat d'enlever aux

leucocytes la propriété de se transformer en cellules fixes. On admit en conséquence, dans l'évolution de l'abcès, un stade destructif très prolongé pendant lequel le leucocyte règne seul en maître, et un stade de réparation tardif dont les cellules fixes font tous les frais. (Voir en particulier le mémoire de de M. Hohnfeldt.)

Théorie de M. Ranvier. — Dans une série de communications faites à l'Académie des sciences de 1890 à 1893, M. Ranvier a fait connaître une théorie qui à certains égards est intermédiaire entre les deux précédentes. Cet auteur a montré qu'il existe dans le tissu conjonctif, indépendamment des cellules fixes et des migratrices, des éléments qui, primitivement amœboïdes et mobiles, se sont établis à demeure dans le tissu : ce sont des cellules en général très allongées, à petit noyau elliptique, et pourvues de prolongements moniliformes qui peuvent se détacher de la cellule et se décomposer en fines granulations colorables par les dérivés basiques de l'aniline. Ces clasmatocytes, qui sont peut-être des éléments de même ordre que les plasmazellen de Waldeyer et les cellules basophiles d'Ehrlich, sont très faciles à reconnaître dans les membranes des batraciens et des rongeurs, où ils sont très nombreux et distribués avec une certaine régularité. M. Ranvier a constaté que dans l'inflammation ces cellules reviennent à leur forme originelle de cellules rondes amœboïdes, se multiplient activement par division directe et fournissent au pus la majeure partie de ses globules. La formation du pus serait donc essentiellement le résultat d'une multiplication cellulaire, la diapédèse ne fournissant à ce liquide qu'un petit nombre d'éléments.

M. Ranvier confirme d'ailleurs la parfaite séparation entre les deux temps de l'inflammation. Les leucocytes qui prennent naissance dans le premier stade n'ont d'autre rôle que celui d'incorporer les débris des cellules endothéliales nécrosées par l'action immédiate de l'agent caustique; ils ne jouent aucun rôle dans la réparation qui est accomplie exclusivement par les cellules fixes dont la division commence plus tard et a lieu par karyokinèse.

Théorie de M. Metchnikoff. — On savait depuis longtemps

que les leucocytes disséminés dans les tissus enflammés ont la propriété de saisir, d'incorporer, de digérer et de transporter au loin les particules inertes (poussières minérales, globules rouges, débris de tissus mortifiés) qui peuvent se trouver dans le foyer. On savait aussi que dans certains processus inflammatoires, notamment dans ceux qu'on provoque par l'introduction de corps étrangers tels que fibres végétales ou animales, esquilles osseuses, etc., ces corps étrangers se recouvrent de cellules à protoplasma abondant et granuleux, à gros noyaux vésiculeux unique ou multiple, qu'on appelle cellules épithélioïdes et géantes. L'origine de ces éléments, découverts pour la première fois par Langhans dans le tubercule, était et est encore très controversée. Cohnheim avait admis, en se fondant sur les recherches expérimentales de M. Ziegler, que ce sont des leucocytes hypertrophiés ou conglomérés. Plus tard les travaux de M. Cornil[1], de M. Marchand[2], de M. Baumgarten[3], les avaient rattachés originellement aux cellules fixes. Mais quelle que fût l'origine qu'on leur attribuait, on s'accordait à leur reconnaître la propriété de désagréger les corps étrangers et d'incorporer leurs débris pour les faire disparaître. On avait ainsi été amené à les considérer comme des éléments de renfort, partageant avec les leucocytes le rôle de nettoyer le foyer inflammatoire des corps étrangers inertes ou morts dont la présence eût contrarié le processus de réparation. L'idée d'une réaction agressive de l'organisme contre les agents pathogènes était ainsi entrée dans la science, et elle est nettement exprimée dans les leçons de Cohnheim sur l'inflammation. Mais on n'y voyait qu'une circonstance éventuelle et accessoire dans l'ensemble du processus.

Plus tard on constata que dans les processus infectieux les cellules en question renfermaient souvent des micro-organismes; M. Cornil a décrit et représenté de pareils éléments

1. Cornil. *Note sur les microbes du phlegmon et sur leur siège. Arch. de phys.*, 1884.
2. Marchand. *Untersuchungen über die Einheilung von Fremdkörpern Ziegler's Beiträge*, 1888.
3. Baumgarten. *Ueber Tuberkel und Tuberculose*. Berlin, 1885.

dans les abcès dès 1884. Mais on n'eut pas l'idée que ces cellules pussent engager une lutte avec les envahisseurs; on supposa plutôt qu'elles leur servaient d'aliment.

La *phagocytose*, envisagée comme un procédé général de défense de l'organisme animal contre les bactéries, est une conception qui appartient à M. Metchnikoff. De ses études de pathologie comparée dans la série des êtres zoologiques cet auteur fut amené à conclure, que le phénomène essentiel et irréductible de l'inflammation, est une lutte corps à corps des cellules de l'organisme avec les agents pathogènes. Il montra les péripéties de cette lutte dans les conditions les plus simples, chez l'être unicellulaire, l'amibe. Il montra ensuite que chez un être plus élevé dans la série et possédant des tissus et des cellules différenciées, le rôle de défense est dévolu aux cellules mobiles du mésoderme qui affluent sur le point lésé. Chez les vertébrés supérieurs les moyens de défense deviennent plus compliqués; aux cellules migratrices viennent se joindre en nombre considérable des leucocytes émigrés des vaisseaux et obéissant à une attraction chimiotactique. D'autres cellules encore manifestent l'activité phagocytaire; ce sont divers éléments fixés dans les tissus, mais provenant originellement des cellules mobiles et ayant conservé une certaine indépendance et des propriétés contractiles, tels que les endothéliums des capillaires et des cellules spéciales décrites par MM. Waldeyer, Ehrlich et Ranvier. Enfin, dans les cas difficiles apparaissent des cellules de renfort, épithélioïdes et géantes, que M. Metchnikoff considère, suivant Cohnheim, comme des leucocytes hypertrophiés ou conglomérés.

Le point de vue de l'auteur est, comme on voit, très différent de celui de ses prédécesseurs. La diapédèse, qui était le phénomène essentiel de l'inflammation dans la théorie de Cohnheim, devient une circonstance accessoire et qui peut faire défaut dans ce que M. Metchnikoff entend par inflammation. Tout le processus se résume dans une activité particulière, phagocytaire, qui se développe dans un certain ordre de cellules en présence des agents nocifs et particulièrement des micro-organismes pathogènes.

A l'exemple de ses prédécesseurs immédiats, M. Metchni-

koff ne comprend pas dans l'inflammation les phénomènes de la réparation. Ceux-ci ne commencent que lorsque le combat est terminé, et que le théâtre de la lutte ne renferme plus que des cadavres. Chez les larves de batraciens, la réparation s'accomplit par le moyen des leucocytes mononucléés qui, en se fixant dans le tissu, remplacent les cellules mortes; mais chez les vertébrés supérieurs, les cellules fixes seules ont mission de réparer les pertes de substance.

Ce qui était particulièrement nouveau et inattendu dans la doctrine de M. Metchnikoff c'était une conception vitaliste de la maladie telle que le monde médical ne l'avait pas entendu formuler depuis plus d'un siècle. L'inflammation n'est plus présentée comme l'ensemble des désordres produits dans l'économie par un agent nocif, mais plutôt comme l'ensemble des moyens de défense que l'économie oppose à cet agent. Tous les actes qui la composent sont mesurés, adaptés au mode d'action de la cause pathogène, proportionnés à l'intensité de celle-ci, et ont un caractère providentiel et salutaire. Et telle a été la puissance suggestive de cette nouvelle manière de voir qu'elle a été acceptée avec faveur par des auteurs qui sont loin d'admettre les prémisses de M. Metchnikoff, notamment par M. Grawitz qui, au point de vue histologique, est partisan de la pathologie cellulaire, et par M. Leber qui n'accorde au phénomène de la phagocytose qu'un rôle curatif très secondaire.

Quelles seront les conséquences pratiques de ce néo-vitalisme? En bonne logique, la thérapeutique antiphlogistique, si chère à la médecine de tous les temps, devra, semble-t-il, être abandonnée comme un non-sens. Pourquoi combattre un processus toujours utile et louable? Il serait plus juste de s'efforcer de l'exciter, et nous voici revenus à la médecine de Brown.

Les recherches modernes ont porté, en outre, sur les rapports qui existent entre le processus local de l'inflammation et l'infection générale concomitante, c'est-à-dire sur l'influence que peut exercer la résorption des produits toxiques et vaccinants des micro-organismes sur la leucocytose, sur la dilatation des vaisseaux et la diapédèse. Ces questions,

qui ont été traitées avec une compétence particulière par M. Bouchard[1] dans une série de travaux, et notamment dans sa leçon d'ouverture sur les théories de l'inflammation, sont restées étrangères à l'objet de notre travail; aussi nous bornerons-nous à les mentionner.

Cette courte revue nous paraît justifier les remarques que nous avons présentées au début. Il n'est pas dans cette question de l'inflammation un seul point universellement admis. Quelle est l'origine des leucocytes, des cellules épithélioïdes et géantes qui jouent un si grand rôle dans le processus; proviennent-ils des cellules fixes, des cellules mobiles ou des cellules mobiles devenues sédentaires? — Quel est le phénomène essentiel et caractéristique de l'inflammation; est-ce la prolifération cellulaire, la diapédèse ou la phagocytose? — Quelle est la signification du processus; est-il d'une nocivité absolue, d'une utilité relative accompagnée d'inconvénients, ou d'une souveraine utilité?

Descartes considérait avec surprise « combien il peut y avoir de diverses opinions touchant une même matière qui soient soutenues par des gens doctes, sans qu'il y en puisse avoir jamais plus d'une seule qui soit vraie ». Peut-être les théories dissemblables que nous venons d'analyser contiennent-elles chacune une part de la vérité, et sont-elles comme les aspects différents d'un phénomène complexe observé de divers points de vue. C'est ce que nous aurons à examiner dans les conclusions de ce travail.

II. — *Propriétés pathogéniques du M. tetragenus; raisons qui nous ont déterminé à le choisir comme objet d'étude. Procédés de recherche et division adoptée dans ce travail.*

Nous avons choisi pour objets d'étude les abcès provoqués par l'injection sous-cutanée d'une culture de M. tetragenus chez le cobaye. Les raisons de ce choix sont les suivantes :

1° Comme nous nous proposions de suivre le processus

1. BOUCHARD. *Microbes pathogènes*. Paris, 1892.

pas à pas chez une série d'animaux sacrifiés à intervalles réguliers, il importait que nous eussions à notre disposition un agent pathogène donnant des résultats constants.

Le M. tetragenus conserve sa virulence maxima dans les cultures artificielles, pourvu qu'on ait soin de le réensemencer à courts intervalles; sa virulence est toujours en rapport avec sa végétabilité. En injectant à une série de cobayes une quantité à peu près égale de culture jeune sur agar à 37°, on obtient des abcès dont la dimension correspond à la zone de diffusion du liquide injecté et qui suivent une marche parfaitement réglée; l'animal ne meurt par infection générale que lorsque l'abcès est déjà ouvert à l'extérieur et en bonne voie de réparation, c'est-à-dire vers le 12e jour.

La souris blanche est moins favorable pour ces recherches parce que la mort a lieu par infection générale avant que l'abcès ait parcouru ses divers stades. Le lapin convient moins bien encore : il n'est pas réfractaire, comme l'ont dit M. Gaffky [1], M. Steinhaus [2] et Mlle Cattani [3], car l'injection intra-veineuse détermine chez lui, dans divers organes, des abcès ordinairement solitaires et volumineux auxquels il finit par succomber; mais l'injection sous-cutanée reste habituellement sans résultat.

On peut aussi obtenir des cultures de virulence faible; il suffit pour cela de laisser vieillir une culture trois semaines à un mois. A ce moment la virulence est à peu près nulle, et la végétabilité de la culture est très affaiblie. Si on fait avec une pareille culture un réensemencement sur gélose à 37°, on obtient au bout de cinq à six jours une colonie peu abondante qui possède une virulence faible. L'injection sous-cutanée de cette culture chez le cobaye n'amène la mort par infection générale qu'au bout de trois semaines environ; dans la moitié des cas, l'affection locale est un abcès fluctuant à marche lente qui finit par s'ouvrir au dehors et, dans l'autre moitié des cas, un simple empâtement qui se termine par induration. Cette affection locale est très intéressante à étudier.

1. Gaffky. *Langenbeck's Arch.* Bd XXVIII, 1882.
2. Steinhaus, *Zeitschrift für Hygiene*, Bd V., 1889.
3. Mlle G. Cattani, *Ziegler's Beiträge*, Bd VII, 1890.

2° L'emploi du M. tetragenus présente un deuxième avantage précieux pour l'étude de la phagocytose. La culture se compose, comme on sait, de globules d'une substance mucilagineuse renfermant les cocci. Les plus petits de ces globules ou capsules renferment habituellement quatre cocci; mais dans le pus et dans les cultures actives on en rencontre aussi de très volumineux, qui atteignent ou dépassent le diamètre d'un globule sanguin et renferment jusqu'à 14 ou 16 cocci. Ces grandes capsules sont souvent bourgeonnantes, comme si des capsules secondaires étaient sur le point de s'en détacher. Les cocci sont faciles à colorer après tous les moyens de fixation et par les substances qui colorent aussi les noyaux; leurs capsules sont assez faciles à colorer et toujours très reconnaissables dans les coupes.

Quand la phagocytose se produit, les cocci sont toujours saisis par les cellules avec leurs capsules; en sorte qu'il est très facile de reconnaître dans ces volumineux globules la présence des cocci, et de constater s'ils ont conservé les caractères propres à leur vitalité normale ou s'ils sont en dégénérescence.

Le 3e avantage que nous avons trouvé dans l'emploi du M. tetragenus est que ses propriétés pathogéniques sont sensiblement différentes de celles des agents les plus communs de la suppuration, du staphylococcus aureus par exemple, qui a servi aux recherches de la plupart de nos devanciers (Hohnfeldt, Ribbert). Il nous a paru que pour arriver à la connaissance complète d'un processus aussi complexe que l'inflammation il convient de l'étudier dans des conditions aussi variées que possibles.

Tandis que le staph. aureus et le strept. pyogenes possèdent une puissance nécrosique et fibrinogène considérable, le tetragenus ne détermine jamais la précipitation de la fibrine et n'a qu'un pouvoir nécrosique très restreint. Au moindre degré de leur action, lorsque les cocci sont en petit nombre et disséminés dans un tissu, ils y déterminent une multiplication cellulaire suivie de néoformation du tissu conjonctif; à dose plus forte, ils déterminent une diapédèse plus ou moins intense; et c'est seulement à dose massive qu'ils produisent

la nécrose, nécrose toujours suivie de fludification, c'est-à-dire d'abcès.

C'est ce qu'on peut observer dans la péritonite par voisinage qui succède presque constamment aux injections sous-cutanées dans la paroi abdominale, telles que nous les avons pratiquées. Si on sacrifie l'animal à une époque voisine du jour de l'inoculation, le péritoine ne présente qu'un peu de rougeur au niveau de l'abcès, et quelquefois la cavité péritonéale renferme un peu de liquide trouble. Si on étudie l'épiploon ou le feuillet qui recouvre l'un des viscères, on rencontre çà et là une capsule tétragénique adhérente à la séreuse, et de nombreuses cellules endothéliales sont en karyokinèse. — Chez les animaux qui ont résisté deux à trois semaines, on trouve généralement une péritonite adhésive, fixant quelques anses intestinales entre elles et à la paroi voisine de l'abcès, et la rate et le foie au diaphragme.

Nos recherches ont consisté à suivre le processus pas à pas; à cet effet nous avons sacrifié les animaux à intervalles aussi rapprochés qu'il nous a paru nécessaire pour observer chaque phénomène nouveau dès le moment de son apparition. Nous avons reconnu que dans le premier jour qui suit l'inoculation, il importe de faire des examens toutes les six heures; mais que plus tard les intervalles des examens peuvent être plus longs, de deux à trois jours.

Nous décrirons, stade par stade, l'abcès typique à virulence forte qui devient fluctuant et finit par s'ouvrir à l'extérieur. Cette étude nous mettra en présence de toute la série des phénomènes qui composent le processus complet, le grand appareil de l'inflammation. Nous donnerons ensuite quelques détails sur les cas particuliers, tels que l'abcès à virulence faible qui guérit par induration, et l'abcès superficiel produit par la lancette.

Pour chaque animal, nous avons examiné : 1° le pus frais, dans la goutte pendante et dans des préparations sèches diversement colorées ; 2° la paroi, dont il a été fait des coupes après fixation dans le liquide de Flemming ou dans la solution concentrée de bichlorure de mercure.

Les coupes obtenues après fixation dans le bichlorure peuvent être colorées avec avantage par l'hématoxyline et l'éosine; les cocci sont colorées en bleu, les capsules en violet pâle. Nous avons aussi employé une coloration double par un carmin électif et le procédé de Weigert; les cocci ressortent vivement, mais les capsules ne sont pas colorées. Les coupes obtenues après fixation dans le liquide de Flemming ont été colorées par le safranine. Lorsque la décoloration a été insuffisante, les capsules sont colorées en rouge sombre et ne laissent pas voir les cocci; mais à l'aide d'une bonne décoloration, on obtient les cocci vivement colorés en rouge et les capsules en rouge clair. On peut aussi obtenir les capsules colorées en jaune en faisant la décoloration par l'alcool contenant un peu d'acide picrique.

Dans le pus étalé sur la lamelle et fixé par la chaleur, l'hématoxyline donne de bons résultats; les cocci sont bleu sombre, les capsules bleutées; on peut aussi colorer les capsules par le vert d'iode.

§ III. — 1er *stade de l'inflammation* (*1re journée*). — *Effets immédiats de l'inoculation : Nécrose. — Diapédèse des leucocytes de la grande variété; hyperplasie cellulaire. — Formation du pus. — Rôle des leucocytes dans ce stade : accumulation au pourtour du foyer; phagocytose; nécrose avec liquéfaction.*

Examen au bout de six heures :

Un cobaye ayant reçu sous la peau de la paroi abdominale un demi-cc. d'un bouillon de culture active, est sacrifié au bout de six heures. — Rien d'apparent à l'extérieur; la dissection montre dans la région contaminée du fascia superficialis, entre le pannicule adipeux et le premier plan musculaire, un aspect décoloré et légèrement œdémateux, tandis que les tissus environnants sont manifestement hyperémiés.

L'examen des coupes (Flemming, safranine) permet de reconnaître immédiatement les deux zones déjà distinguées à l'œil nu (fig. 2).

Foyer de l'injection. — Les faisceaux conjonctifs du fascia sont écartés les uns des autres par un léger œdème et pâles; les fibres grêles ont un aspect moniliforme dû à une série de gouttelettes réfringentes disposées sur leur trajet. Les cellules conjonctives apparaissent sous

forme de masses protoplasmiques sans prolongements, les unes très pâles, à contour indécis, et parsemées de fines gouttelettes graisseuses colorées en noir, les autres nettement limitées, d'aspect sombre, et creusées de vacuoles. Le noyau, incolore, renferme quelques granules colorés en rouge, et est limité par un liséré rouge très mince, quelquefois interrompu sur une partie de son contour. — Le tissu est parsemé de rares leucocytes multinucléés, dont les uns ont leurs noyaux bien colorés, tandis que la plupart sont restés réfractaires à la coloration, ce qui indique qu'ils sont nécrosés. (Fig. 2 Fs.)

Zone périphérique. — En dehors du foyer, c'est-à-dire dans le pannicule adipeux et dans la couche musculaire, tous les éléments sont au contraire vivement colorés. (Fig. 2 *Ad.*)

Les vaisseaux capillaires à deux tuniques sont considérablement dilatés; sur certains points de leur paroi on voit proéminer des groupes de cellules endothéliales notablement tuméfiées, tandis que les autres sont restés plates. La lumière de ces vaisseaux renferme un assez grand nombre de leucocytes à un ou plusieurs noyaux, mélangés avec les globules rouges ou appliqués contre la paroi.

En dehors des vaisseaux, on rencontre un certain nombre de leucocytes émigrés, qui deviennent sensiblement plus nombreux vers la limite de la zone nécrosée.

Les cellules fixes du derme, les cellules adipeuses, les cellules musculaires se font remarquer à première vue par l'augmentation de volume et la richesse en chromatine de leurs noyaux. La comparaison faite avec des préparations de la paroi abdominale normale ne nous a laissé aucun doute sur ce fait. En examinant ces noyaux avec l'objectif à immersion, la chromatine apparaît sous formes de larges étoiles unies entre elles par leurs prolongements; la membrane d'enveloppe est renforcée par un liséré coloré, et le suc nucléaire présente une coloration rosée diffuse. Un certain nombre de ces noyaux présentent dans leur plan équatorial une cloison colorée complète, que nous considérons avec Arnold comme l'indice d'une segmentation directe. Sur d'autres points on rencontre deux noyaux déjà séparés l'un de l'autre dans une même cellule. (Fig. 2 C*d*, *cd'*.)

Examen après douze heures :

Chez un cobaye, sacrifié douze heures après l'injection, on remarque un léger empâtement et de la rougeur dans la région inoculée. La dissection montre le tissu sous-cutané épaissi, grisâtre, humide, mais sans pus; au pourtour de ce foyer, les tissus sont vivement hyperémiés.

L'examen des coupes confirme les lésions déjà signalées, avec les différences suivantes :

La diapédèse est plus prononcée. Dans le foyer de nécrose, le nombre des leucocytes a augmenté et la plupart présentent encore les signes de la nécrose. Dans les tissus voisins, les leucocytes émigrés sont aussi en plus grand nombre, et leur accumulation sur les confins de la zone

nécrosée est devenue plus manifeste, sans que cependant il existe une couche continue de ces éléments.

On peut aussi se rendre compte que dans la zone périphérique le nombre des cellules fixes est déjà notablement augmenté; dans beaucoup d'endroits on rencontre des groupes de trois à quatre cellules; et les figures de division du type Arnold sont nombreuses. Aucune figure de karyokinèse.

Les micro-organismes sont manifestement multipliés; on n'en rencontre aucun dans l'intérieur des cellules.

Examen après dix-huit heures :

L'empâtement et la rougeur sont bien apparents; à l'incision, le tissu sous-cutané épaissi laisse écouler un liquide grisâtre et quelques gouttelettes de pus.

L'examen d'une gouttelette de pus montre des capsules tétragéniques de dimensions très inégales, se touchant presque, et des leucocytes en nombre relativement faible; quelques-uns de ces leucocytes sont nécrosés, d'autres renferment une ou deux capsules de tetragenus.

Sur les coupes, on voit que le territoire de la nécrose s'est étendu dans la profondeur et intéresse le premier plan musculaire; de plus, on observe en divers points la formation du pus. Elle débute par un ramollissement des faisceaux conjonctifs qui ensuite se fusionnent en une masse vitreuse, au sein de laquelle on distingue les cellules nécrosées, avec beaucoup de globules rouges et quelques leucocytes. Dans la couche musculaire, on voit les faisceaux primitifs tuméfiés par suite de l'espacement plus considérable des stries tant transversales que longitudinales; puis, les stries perdent la netteté de leur contour, et toute la substance musculaire se fond en une masse homogène, jaunâtre, translucide; les noyaux compris dans les faisceaux ainsi altérés présentent les altérations nécrosiques déjà décrites pour les noyaux des cellules conjonctives. Dans ces foyers de fluidification, les micro-organismes se multiplient et les leucocytes s'accumulent progressivement pour constituer le pus.

Dans la zone périphérique, les cellules du tissu conjonctif continuent à se multiplier, sans qu'on observe aucune figure de mitose. Cette absence est d'autant plus remarquable, qu'à ce moment on observe de nombreuses mitoses dans les cellules épidermiques de la peau avoisinant le foyer.

Examen après vingt-quatre heures :

A ce moment le phlegmon est constitué; une nappe de pus occupe toute la région touchée par l'injection, c'est-à-dire une étendue égale à celle d'une pièce de deux francs environ.

Ce pus est blanc laiteux, homogène, visqueux et filant, propriété qu'il doit à la substance mucilagineuse des capsules qui constitue la majeure partie de sa masse. L'examen microscopique montre des capsules de dimensions variées, avec prédominance des grands exemplaires

contenant de 8 à 18 cocci. Les leucocytes forment trois catégories, à peu près égales en nombre. L'une d'elles comprend des leucocytes uni ou multinucléés, à noyaux bien colorés, par conséquent normaux. Le deuxième tiers comprend des éléments très pâles, à contour déchiqueté et incertain, dont les noyaux ne sont pas colorés ; leur protoplasma et leurs noyaux doivent avoir une consistance très molle, car ils ont subi les déformations les plus variées dans l'opération mécanique de l'étalement, ou bien ils enveloppent comme une calotte les leucocytes restés vivants, entre lesquels ils sont comprimés (fig. 6 *a*); c'est un mode de nécrose avec liquéfaction, comparable à celui que subissent dans le même moment les tissus. Enfin le dernier tiers comprend des leucocytes phagocytaires; certains leucocytes renferment plusieurs capsules, jusqu'à 8 ou 10, et sans avoir notablement augmenté de volume; mais le plus grand nombre n'en renferment qu'une ou deux (fig. 5); les cocci sont ordinairement bien colorés; mais on en trouve aussi qui sont devenus réfractaires et qui ont des contours presque indistincts, caractères non douteux de la dégénération.

L'examen des coupes montre que la délimitation de l'abcès n'est pas encore achevée. L'envahissement se poursuit dans la profondeur; des groupes de faisceaux musculaires sont en voie de liquéfaction, et de petits abcès isolés sont disséminés dans le tissu conjonctif intermusculaire. Quelques parties ont bien résisté à la destruction; ce sont, outre la peau et son pannicule adipeux, les aponévroses et le tissu conjonctif dense qui entoure les vaisseaux et les nerfs. Ces parties sont très riches en cellules et présentent à un haut degré les caractères d'hypertrophie et d'hyperplasie sur lesquels nous avons appelé l'attention.

A côté des cellules fixes, on observe un assez grand nombre de leucocytes appartenant tous à la grande variété, à protoplasma clair et abondant, avec un noyau lobulé ou plusieurs petits noyaux. Aucune forme intermédiaire n'existe entre les cellules conjonctives et ces leucocytes qui ne peuvent avoir d'autre origine que l'émigration.

DISCUSSION

Dans ce court intervalle de vingt-quatre heures, nous avons vu apparaître une série de phénomènes qui pour certains auteurs constituent toute l'inflammation : la nécrose du tissu, la diapédèse des grands leucocytes, la prolifération des cellules fixes, la phagocytose, la formation du pus.

Parmi ces phénomènes, il en est trois qu'on pourrait appeler *primaires*, puisqu'ils sont déjà accomplis à la sixième heure; ce sont la nécrose, la diapédèse et la prolifération cellulaire. La précocité et la quasi-simultanéité de ces trois faits

ne permettent, à notre avis, d'autre explication de leur genèse, si ce n'est qu'ils sont les effets directs de l'action des micro-organismes sur les tissus.

La nécrose est limitée à la zone qui se trouve en contact immédiat avec le bloc des micro-organismes injectés. La diapédèse et la prolifération cellulaire s'effectuent dans la zone plus éloignée où les courants de la lymphe ont transporté quelques capsules tétragéniques isolées et probablement aussi une partie des toxines sécrétées par les micro-organismes. Au plus haut degré de concentration le poison est donc caustique ou nécrosique; à un degré plus faible il détermine des réactions vitales de la part des tissus.

Comme il s'agit ici d'une interprétation tout à fait capitale et au sujet de laquelle les auteurs sont loin de s'entendre, nous allons examiner chaque phénomène en particulier, au point de vue de sa réalité, de son mode de formation et de son rôle pendant la courte période qui fait l'objet de ce chapitre.

Nécrose. — En exprimant que la nécrose est l'effet direct de l'action des micro-organismes ou plutôt de leurs toxines sur les éléments des tissus, nous ne soulèverons sans doute aucune objection; et on admettra également qu'aucun rôle utile ne peut être assigné à un résultat qui ne peut être qu'un dommage pour l'organisme. Nous nous bornerons en conséquence à faire ressortir les caractères de cette nécrose dans le processus particulier que nous étudions; elle est primaire, très limitée et liquéfiante.

Dès la sixième heure, on voit les fibres conjonctives présenter un chapelet de perles brillantes, indices de leur liquéfaction prochaine. Le protoplasma des cellules devient vacuolaire et puis disparaît par dissolution; les noyaux se tuméfient et deviennent de plus en plus transparents; leur chromatine disparaît et ne laisse comme vestiges qu'un précipité de petits granules fortement colorés par la safranine.

Cette nécrose est limitée à la zone qui se trouve en contact immédiat avec une grande quantité de micro-organismes; on ne la voit pas s'étendre au loin, comme c'est le cas pour d'autres agents, par exemple le staphylococcus aureus. Enfin elle se produit immédiatement et n'est pas précédée, comme

dans les inoculations de bacilles tuberculeux, d'une période initiale de diapédèse et de prolifération cellulaire.

Diapédèse. — Dès la sixième heure, des troubles circulatoires considérables se sont manifestés dans la zone qui avoisine le foyer de nécrose; c'est la dilatation énorme des capillaires à deux tuniques, la leucocytose, l'exsudation du plasma, l'extravasation des globules rouges, et la diapédèse d'une certaine catégorie de leucocytes. Les leucocytes qui émigrent à ce moment appartiennent exclusivement à la grande variété; possédant un protoplasma clair et abondant, avec un noyau uniformément coloré et non vésiculeux ou plusieurs petits noyaux. Les leucocytes de la petite variété, à noyau sphérique entouré d'un étroit liséré protoplasmique, sont très abondants dans le sang circulant, mais ils ne sortent pas des vaisseaux.

Nous n'examinerons pas ici les conditions productrices de ces phénomènes, dans quelle mesure interviennent l'altération de la paroi vasculaire, l'excitation des nerfs périphériques ou celle des centres vaso-dilatateurs, les influences d'ordre mécanique ou chimiotactiques, parce que nos observations n'apportent aucune contribution nouvelle à la solution de ces questions. Nous rappellerons seulement que les modifications observées par nous dans l'état de la paroi des vaisseaux consistent dans l'hypertrophie et la prolifération commençante des cellules endothéliales, phénomènes d'ordre progressif qui font prévoir le bourgeonnement prochain des vaisseaux mais n'expliquent pas la diapédèse.

Parmi les leucocytes émigrés, les uns se dirigent vers la peau et traversent l'épiderme; mais le plus grand nombre convergent vers le foyer où sont les micro-organismes. Peut-être obéissent-ils à une attraction chimiotactique. Mais, au moment où ils arrivent sur les bords du territoire nécrosé, une action répulsive semble déterminer une hésitation, un temps d'arrêt dans leur progression. C'est ainsi que de la sixième à la dix-huitième heure nous avons vu les leucocytes accumulés en assez grand nombre dans cette zone, tandis qu'ils étaient seulement clairsemés autour des vaisseaux, leur lieu d'origine, et tout à fait rares dans le territoire nécrosé.

On pourrait expliquer ce fait en supposant que les leucocytes rencontrent sur les limites du foyer des toxines plus concentrées, et qu'ils ont besoin d'acquérir l'accoutumance avant de pénétrer dans le foyer. Ceux qui y pénètrent à ce moment sont presque tous frappés de mort. Mais de la dix-huitième à la vingt-quatrième heure, cette agglomération marginale momentanée se dissipe et l'on voit le nombre des leucocytes augmenter rapidement dans le foyer, qui à ce moment se transforme en pus.

Tels sont les faits observés par nous. Plusieurs auteurs ayant pensé que la diapédèse, en tant que réaction vitale, a pour fin et pour raison d'être certaines fonctions utiles à remplir, nous devons examiner à ce point de vue le rôle des leucocytes dans cette période du processus.

1° La diapédèse aurait l'avantage de porter dans le foyer les matériaux de la fibrine dont les filaments servent, suivant les cas, à agglutiner les parois d'une plaie par instrument tranchant, à fournir un support aux cellules de nouvelle formation, à fixer sur un point de la paroi les corps étrangers introduits dans une cavité séreuse. Aucun de ces offices n'a lieu d'être rempli ici, et ne pourrait l'être, puisque la fibrine fait complètement défaut. Les coupes préparées suivant le procédé de M. Weigert ne nous ont montré aucun vestige de fibrine précipitée.

2° La diapédèse aurait encore pour objet de débarrasser le foyer inflammatoire des corps étrangers et des éléments morts qui peuvent l'encombrer; et c'est à cette fin qu'elle déposerait dans le foyer les seuls éléments qui, à l'état physiologique, ont la propriété d'incorporer dans leur protoplasma les corps pulvérulents et de les transporter au loin. Cette fonction n'a pas lieu d'être remplie ici, puisque la nécrose est fluidifiante et que ses produits sont insaisissables par les leucocytes.

3° La diapédèse serait par excellence le moyen de défense de l'économie contre les micro-organismes pathogènes. Les leucocytes exerceraient cette action soit en se disposant en masses serrées autour de la colonie, soit en engageant avec

les micro-organismes une lutte corps à corps, phagocytaire.

Examinons la première hypothèse. Nous avons signalé, entre la sixième et la dix-huitième heure, l'accumulation d'un certain nombre de leucocytes sur les bords du foyer de nécrose et avons cherché à en donner l'explication. Ce phénomène s'est trouvé si peu accusé et si transitoire dans nos préparations qu'il eût peut-être échappé à notre observation, si nous n'avions su par nos lectures et par l'étude d'une autre série d'abcès qu'il peut acquérir dans certains cas uue seconde évidence. M. Ribbert[1], qui a vu les leucocytes s'accumuler en couche épaisse sur les parois des abcès produits par le staphylococcus aureus, considère cette couche comme une sorte de rempart édifié par l'organisme pour empêcher les micro-organismes de pénétrer dans les tissus. M. Leber[2] croit avoir constaté dans la cornée du lapin inoculée avec l'aspergillus keratitis que le manteau de leucocytes formé autour du champignon déterminait la mort de celui-ci à distance par quelque action mystérieuse, peut-être de nature chimique. M. Bardenheuer[3], dans les abcès déterminés par l'injection de térébenthine, a aussi rencontré sur les parois de l'abcès une épaisse couche de leucocytes, mais il a constaté qu'ils étaient nécrosés, et que les grains de chromatine, résidus de leurs noyaux, constituaient un matériel assez encombrant qui dut plus tard être absorbé par les cellules de granulation sous-jacentes.

C'est l'interprétation de ce dernier auteur qui nous paraît la plus vraie; nos propres observations la confirment en ce qui concerne les abcès à st. aureus; la couche cellulaire épaisse qui dans nos préparations adhère à la paroi de l'abcès est composée de leucocytes presque tous nécrosés. La nécrose des leucocytes permet d'ailleurs de comprendre aisément le mode de formation de cette couche; si les leucocytes arrivés sur les limites du tissu sont frappés de mort, ils restent sur place et constituent bientôt un rideau derrière lequel s'accu-

1. Ribbert. *Ueber den Verlauf der durch St. aureus in der Haut von Kaninchen hervorgerufenen Entzündungen.* (*D. med. Wochenschrift*, n° 6, 1889.)

2. Leber. *Die Entstehung der Entzündung und die Wirkung der entzündung erregenden Schädlichkeiten.* Leipzig, 1891.

3. Bardenheuer. *Ueber die histol. Vorgänge der durch Terpentin hervorgerufenen Entzündung. Virchow's Arch.* Bd CXVIII, 1889.

mulent les nouveaux arrivants, comme cela a lieu dans les membranes diphtéroïdes.

S'il en est ainsi, il ne saurait être question d'une action microbicide à distance exercée par les leucocytes accumulés; et si cette accumulation fait l'office d'une barrière contre l'envahissement des micro-organismes, elle constitue en même temps une complication qui retarde le processus de guérison. Nous ajoutons donc peu de foi à la prétendue valeur stratégique du *rempart de leucocytes.*

Nous allons trouver dans la phagocytose un moyen de défense moins contestable. Ce phénomène n'est devenu manifeste pour nous que vers la vingt-quatrième heure, c'est-à-dire au moment où le pus était formé. C'est donc dans le pus que nous allons étudier les résultats du premier conflit des leucocytes avec les micro-organismes.

Lorsque les leucocytes ont pénétré dans le foyer purulent, un grand nombre d'entre eux sont immédiatement frappés de mort, sans qu'ils renferment de micro-organismes. Dans le pus de la vingt-quatrième heure nous avons évalué au tiers le nombre de ces victimes. On ne peut guère, pensons-nous, expliquer cette destruction rapide que par l'action des toxines; et cette opinion est corroborée par les caractères mêmes de la nécrose qui est fluidifiante. Ces leucocytes pâles, à contour indécis, dont les noyaux grisâtres sont à peine apparents, ont en effet une flaccidité extrême; on les voit dans les préparations sur lamelles déformés de toutes façons, étirés, laminés, appliqués en forme de calotte sur les leucocytes vivants, etc.

Parmi les leucocytes restés vivants, la moitié environ renferment des capsules tétragéniques en général peu nombreuses. On a beaucoup discuté la question de savoir si les leucocytes peuvent saisir des micro-organismes pourvus de toute leur virulence. Il nous paraît difficile d'en douter en pareil cas; la colonie est en pleine activité de développement, il est bien peu probable qu'elle renferme déjà un si grand nombre d'individus affaiblis et au terme de leur vitalité. L'immense majorité des cocci incorporés dans les leucocytes sont très bien colorés et de volume normal; quelques capsules en

renferment jusqu'à 10 ou 12. Si dans un petit nombre de capsules on rencontre des cocci mal colorés, diminués de volume, réduits au nombre de 2 ou 3, et si quelques capsules sont vides, on est bien plutôt fondé à rapporter cette dégénération à l'action digestive du protoplasma des leucocytes. La phagocytose doit donc être entendue dans le sens de M. Metchnikoff, c'est-à-dire comme une lutte engagée entre les leucocytes et les parasites, comme un moyen de défense de l'organisme. Nous aurons occasion plus tard d'en discuter l'efficacité.

Mode de formation du pus. — Depuis les recherches de Cohnheim, aucun auteur n'a mis en doute que la diapédèse ne fournisse au pus une partie de ses globules. Mais, comme on l'a vu dans le § 1, deux auteurs, M. Grawitz et M. Ranvier, ont jugé que cette source était insuffisante à fournir tous les éléments du pus, et qu'une partie de ceux-ci, la majorité même, provient d'une autre origine.

M. Grawitz[1] a cherché à établir que les globules du pus proviennent en partie des cellules conjonctives proliférées. Nous verrons plus loin combien est fondée l'opinion de cet auteur sur la précocité de la prolifération cellulaire dans les processus suppuratifs; mais en ce qui concerne la participation de ce phénomène à la formation du pus, nous ne saurions partager la manière de voir de cet auteur.

L'examen des préparations se rapportant à la dix-huitième heure nous paraît tout à fait significatif. On y voit le pus se former au sein d'un territoire préalablement nécrosé. La fluidification commence par la transformation du tissu nécrosé en une nappe vitreuse, que M. Grawitz a tout particulièrement signalée comme étant le siège de la formation des globules du pus aux dépens des cellules fixes. Mais au sein de cette nappe vitreuse ou mucineuse nous n'avons trouvé que des cellules conjonctives mortes, des leucocytes multinucléés, les uns vivants, les autres nécrosés, et des globules rouges extravasés. Parmi ces éléments, d'ailleurs rares et faciles à examiner isolément, nous n'en avons rencontré aucun qui présentât les caractères d'une cellule conjonctive jeune, à

1. Grawitz. *Die histologischen Veränderungen bei der eitrigen Entzündungen. Virchow's Archiv.* Bd CXVIII, 1889.

noyau ovalaire ou sphérique riche en chromatine, ni ceux d'un lymphocyte; ces derniers éléments ne sont pas encore émigrés à l'époque dont il est question. Peut-être M. Grawitz, qui a trouvé cette série de figures intermédiaires dans un phlegmon progressif, aura-t-il eu affaire à des foyers de suppuration constitués dans des tissus préalablement enflammés. En dehors même de la zone vitreuse, dans les tissus vivants où nous verrons que les cellules conjonctives étaient en voie de multiplication, il n'existait aucun élément dont les caractères morphologiques pussent donner l'idée d'une transition entre la cellule fixe et le leucocyte. (Voir fig. 2.)

Il ne se forme donc pas d'éléments nouveaux dans le foyer purulent, et tous ceux qu'on y rencontre ne peuvent être que des cellules amœboïdes venues de la zone vivante. Mais il reste à examiner si ces cellules ne proviendraient pas des clasmatocytes de cette zone. Nous sommes obligés de laisser cette question sans réponse, n'ayant pas réussi à reconnaître dans les coupes de la paroi abdominale la présence de ces éléments qu'il est si facile de voir dans les membranes séreuses étalées en suivant la technique indiquée par M. Ranvier. Cet auteur n'a pas fait connaître la méthode qui permet de reconnaître ces cellules dans les coupes du tissu cellulaire sous cutané.

Prolifération des cellules conjonctives. — La précocité que nous assignons à ce phénomène surprendra peut-être les personnes qui sont restées sous l'impression des affirmations d'autres observateurs, notamment de M. Hohnfeldt[1] qui n'a vu apparaître les premiers indices de division qu'au dixième jour de l'évolution d'un abcès, produit par l'injection sous-cutanée d'une dose massive de staphyl. aureus. Nous ferons remarquer tout d'abord que d'autres observateurs ont assigné au phénomène une date plus rapprochée. M. Ribbert (*l. c.*), qui produisit de petits abcès superficiels en introduisant sous la peau au moyen d'une lancette de minimes quantités d'une culture de staphyl. aureus, constata l'apparition des figures

1. HOHNFELDT. *Ueber die Histogenese der durch St. aureus hervorgerufenen Bindegewebsabscesse.* (*Ziegler's Beiträge*, 1888).

de mitose dès le deuxième jour. M. Ranvier[1], après une injection de 6 gouttes de solution de nitrate d'argent à 3/1000 dans l'abdomen d'un cobaye, vit les cellules endothéliales commencer à se multiplier au bout de vingt-quatre heures. M. Bardenheuer (*l. c.*), dans les abcès déterminés par l'injection d'essence de térébenthine, signale les divisions cellulaires dès la seizième ou la dix-huitième heure. Enfin M. Grawitz (*l. c.*), après avoir injecté sous la peau une série de substances irritantes mais non caustiques, vit, comme nous, la prolifération cellulaire s'établir immédiatement après l'injection.

On peut bien conclure de la diversité de ces témoignages que la précocité ou le retard du phénomène dépendent en partie du choix de la substance qui a servi aux expériences. Un agent très caustique ne peut évidemment déterminer des effets d'excitation trophique que s'il est très affaibli ; et, s'il est en même temps très diffusible, les signes de la multiplication cellulaire ne pourront être trouvés qu'à une distance assez considérable du foyer.

Mais une autre raison encore peut rendre compte de l'époque tardive assignée par certains auteurs à la multiplication cellulaire, c'est qu'ils ne reconnaissent comme signes légitimes de division que les seules figures de mitose. Au début de nos recherches nous partagions cette opinion ; notre conviction qu'elle est inexacte ne s'est faite que graduellement, à mesure que nous étudiions des phases plus avancées du processus. En voyant le tissu devenir de plus en plus riche en cellules et se constituer, comme nous le verrons plus loin, en tissu de granulation, sans qu'il apparût, si ce n'est à titre tout à fait exceptionnel, une figure de karyokinèse, nous fûmes amenés à rechercher très attentivement l'origine possible de ces cellules devenues si nombreuses. Nous retrouvâmes alors dans les cellules fixes du tissu conjonctif toute la série des figures que M. Arnold et ses élèves ont désignées comme caractérisant le mode de division qu'ils appellent

1. RANVIER. *De l'endothélium du péritoine et des modifications qu'il subit dans l'inflammation expérimentale.* C. R. 20 avril 1891.

segmentation directe. Le premier phénomène apparent est l'augmentation de volume du noyau et sa richesse plus grande en chromatine; en même temps les petites incisures que le noyau ovalaire présente à l'état normal sur son pourtour devenaient plus profondes. Sur quelques cellules une cloison complète colorée apparaît dans la zone équatoriale et quelquefois aussi une ou deux autres cloisons dans des plans parallèles au premier et plus rapprochés des extrémités. Ailleurs, on voit le noyau divisé en deux parties tout à fait séparées, dont les facettes planes se regardent. Enfin, dans de nombreux endroits, on rencontre des séries de 2 à 4 cellules situées bout à bout, quand les faisceaux conjonctifs sont parallèles, ou groupés lorsque les faisceaux sont enchevêtrés. (Fig. 2 et fig. 3.)

Nous pensons aujourd'hui, à la suite de multiples recherches, que si la karyokinèse est réellement le mode le plus ordinaire de division des cellules épithéliales, des cellules endothéliales des séreuses, et des vaisseaux sanguins, ce mode est au contraire exceptionnel dans les formations conjonctives inflammatoires. Cette opinion a aussi été exprimée par M. Grawitz, à l'occasion de ses recherches sur la suppuration, et dans des termes qu'il nous paraît intéressant de citer : « J'ai volontairement, afin de rendre ma démonstration plus précise, mentionné la karyokinèse comme le signe de la multiplication cellulaire; je dois cependant ajouter qu'on peut conclure aussi avec certitude à la prolifération cellulaire sans qu'il existe de karyokinèse, pour peu qu'on examine les choses sans opinion préconçue[1]. »

Afin d'écarter une objection possible, nous devons encore examiner si les nombreuses cellules que nous avons vues apparaître dans le derme ne reconnaîtraient pas une autre origine que la division des cellules fixes. On pourrait notamment penser qu'elles proviennent des cellules dormantes de M. Grawitz.

Rien ne nous a paru justifier cette supposition. Si on examine le derme loin de l'abcès, on constate aisément que les

1. Grawitz. *Beitrag zur Theorie der Eiterung*. *Virch' Arch*. Bd CXVI, 1889.

noyaux des cellules conjonctives sont grêles et peu colorés. A mesure qu'on se rapproche du territoire de l'inflammation, ces noyaux augmentent de volume, mais nous n'en avons pas vu apparaître d'autres très petits que nous eussions pu supposer être invisibles à l'état normal; notamment nous n'en avons pas vu se dessiner dans l'épaisseur même des gros faisceaux conjonctifs. Dans l'hypothèse des cellules dormantes, on doit supposer que certaines sont plus profondément endormies que d'autres et ont besoin d'une excitation plus prolongée pour manifester des signes de réveil : on devrait donc s'attendre à trouver dans la zone enflammée des cellules encore très grêles à côté de cellules volumineuses. Mais dans cette zone tous les noyaux nous ont paru également hypertrophiés.

Il nous paraît résulter de cette discussion que les cellules conjonctives entrent en mouvement immédiatement après la pénétration des agents infectieux dans le tissu. Ce mouvement ne peut donc pas avoir pour cause le besoin qu'éprouverait l'économie de réparer une perte de substance qui est seulement en voie de se former et qui, peut-être, ne se formera pas. La prolifération cellulaire est, au même titre que la nécrose et que la diapédèse, un phénomène pathologique dépendant de l'action excitante exercée sur les tissus par les micro-organismes. Nous allons voir dans le stade suivant, à quoi aboutit cette genèse précoce de cellules conjonctives.

IV. — 2e *stade (du 2e au 3e jour inclus). Délimitation de l'abcès par une membrane conjonctive de nouvelle formation. — Diapédèse des leucocytes de la petite variété. — Dans le pus : progrès de la phagocytose; premiers indices de nécrose de coagulation des leucocytes.*

Examen au 3e jour :

Cobaye adulte, sacrifié trois jours après une injection sous-cutanée à la paroi abdominale de 1/2 cent. cube de bouillon de culture active. Il existe un abcès fluctuant du diamètre d'une pièce de 2 francs, plat, bien délimité. Le pus est visqueux, filant et homogène.

Examen du pus. Bien que les capsules tétragéniques constituent encore la masse principale du pus, la proportion des leucocytes a augmenté. On retrouve dans 1/3 environ des leucocytes les caractères de la

nécrose avec liquéfaction déjà décrits; dans quelques-uns de ces cadavres, on rencontre exceptionnellement une ou deux capsules tétragéniques. — A côté de ces leucocytes décolorés et sans consistance, on en voit un très petit nombre, à peine 1/50, d'un aspect tout différent : ce sont des globules sphériques, nullement déformés, à contour net, dont le protoplasma opaque se colore diffusément en violet rougeâtre par l'hémat.-éosine, et en jaune sale par l'acide picrique; et dans lesquels on ne distingue aucun noyau, ou seulement des vestiges de noyaux un peu plus sombres que le protoplasma (nécrose de coagulation). (Fig. 6 *b*, *c*.)

Parmi les leucocytes restés vivants, le nombre des phagocytaires paraît avoir augmenté; quelques-uns, renfermant plusieurs capsules, ont des dimensions plus grandes qu'à l'état normal, leur diamètre étant presque doublé. Enfin les images permettant de conclure à la dégénération des cocci dans l'intérieur des leucocytes, sont devenues plus fréquentes et plus nettes.

Examen des coupes (fig. 3). — Dans le territoire correspondant à la collection purulente, on rencontre encore quelques groupes de fibres musculaires, quelques vaisseaux et nerfs avec leurs gaines conjonctives, ménagés entre les nappes de pus; mais ils forment des îlots plus espacés et moins étendus.

Si l'on examine la périphérie de la collection purulente, on voit qu'elle est limitée de toutes parts, aussi bien du côté de la peau et du pannicule adipeux que du côté des plans musculaires profonds, par une membrane conjonctive de nouvelle formation, d'une épaisseur de 1 à 2 dixièmes de millimètre. (Fig. 3 T*nf*.)

Cette membrane a la structure du tissu conjonctif fibroblastique, c'est-à-dire qu'elle est constituée par une série de faisceaux conjonctifs parallèles, entre lesquels sont disposées des cellules allongées à gros noyau ovoïde. Ces cellules présentent à un haut degré les signes de la segmentation décrite précédemment, et deviennent de plus en plus nombreuses à mesure qu'on se rapproche de l'abcès, tandis que les fibres conjonctives qui séparent leurs différentes couches deviennent de plus en plus grêles. Dans ce tissu sont disséminés un certain nombre de leucocytes de la variété multinucléée; et il n'existe aucun élément de forme intermédiaire entre les cellules amœboïdes et les cellules fixes.

La membrane ne se termine pas brusquement au niveau de l'abcès; mais de sa face interne on voit se détacher des fibres conjonctives tapissées de cellules fixes, à la manière d'effilochures qui se perdent graduellement dans la nappe de pus. Les cellules ainsi engagées dans la collection purulente sont toujours bien faciles à distinguer des leucocytes, en raison de leur adhérence avec les fibres et de la forme ovalaire de leur noyau. Elles disparaissent d'ailleurs rapidement par un processus destructif dont on peut suivre les différents stades. Ordinairement le noyau se gonfle et devient plus translucide; la chromatine est refoulée contre la membrane d'enveloppe qui forme un liséré bien coloré; puis

ce liséré s'amincit graduellement, devient linéaire, disparaît sur une partie de son pourtour, et enfin se décolore complètement.

Si on examine les parties situées au delà de cette membrane de nouvelle formation, c'est-à-dire le pannicule adipeux, le derme, les muscles profonds, on y retrouve les caractères déjà décrits dans le premier stade, avec cette différence que les troubles circulatoires tendent à s'apaiser et que les effets de la prolifération cellulaire sont plus manifestes. Les vaisseaux, beaucoup moins dilatés, ont un revêtement endothélial composé de cellules serrées les unes contre les autres, proéminentes, dont le noyau a son grand axe perpendiculaire à la paroi. (Fig. 3 *Ad.*)

La diapédèse des leucocytes multinucléés continue; mais on voit en outre apparaître dans le tissu de petites cellules rondes, à noyau fortement coloré, disséminées sans ordre dans le tissu, souvent groupées en amas autour des vaisseaux, à la manière des cellules migratrices, ce sont probablement des leucocytes de la petite espèce. (Voir fig. 3, *Cr.*)

En terminant cette description, nous ferons remarquer que les figures de karyokinèse font absolument défaut dans la membrane conjonctive de nouvelle formation aussi bien que dans le derme, tandis qu'elles sont assez nombreuses dans les cellules épithéliales des follicules pileux et de la couche muqueuse de Malpighi.

DISCUSSION

Les caractères du pus n'ont pas subi de modifications importantes durant ce deuxième stade. Nous ferons remarquer seulement l'apparition de quelques échantillons d'un nouveau mode de nécrose des leucocytes, la nécrose avec coagulation, que nous verrons devenir prédominante dans les stades ultérieurs et dont nous discuterons la signification en temps opportun. Signalons aussi un certain progrès dans la phagocytose; la présence de nombreuses capsules dans un même leucocyte est plus fréquente, et le leucocyte réagit contre la présence de ces parasites par l'augmentation de volume de son protoplasma; les signes de dégénérescence sont aussi plus manifestes dans les cocci incorporés.

Signification de la néomembrane. — Le phénomène caractéristique de ce stade est la formation d'une néomembrane fibroblastique entourant de toutes parts la collection purulente, et présentant déjà au 3e jour une épaisseur de 1 à 2 dixièmes de millimètre. Nous voyons maintenant à quoi devait

aboutir la prolifération cellulaire dont nous avons constaté l'existence et marqué les progrès à partir de la 6[e] heure ; et ce résultat est en même temps la démonstration certaine que les signes d'après lesquels nous avons reconnu la division des cellules étaient bien fondés.

L'abcès est maintenant délimité; les micro-organismes sont enfermés dans une cavité close et séparés du tissu cellulaire lâche par une barrière qu'ils pourront bien, par un retour offensif, rompre sur quelque point, mais qui se reformera plus en arrière et augmentera graduellement d'épaisseur. Nous verrons les conséquences de cet enkystement dans le prochain stade. Bornons-nous ici à faire remarquer qu'il s'est produit non par un effort intelligent de l'organisme pour lutter contre l'agent pathogène, mais en conséquence d'une loi générale d'après laquelle un même agent détermine dans son orbite immédiat des effets destructeurs, et dans une zone plus éloignée des effets de néoformation.

Diapédèse des lymphocytes. — Un autre phénomène, d'un intérêt très général, mais moins connu dans ses conséquences, s'est également manifesté dans ce stade. Dans le pannicule adipeux, dans le derme, dans les muscles profonds, séparés maintenant de la colonie microbienne et de ses toxines par l'interposition d'une néomembrane, les troubles circulatoires tendent à s'apaiser. Les cellules du revêtement endothélial et de la tunique adventice des vaisseaux se multiplient activement, et on peut déjà prévoir le prochain bourgeonnement de la paroi. Mais on n'observe plus les dilatations vasculaires énormes; la leucocytose est moins considérable, la stase se dissipe, et avec elle l'œdème.

Dans ces conditions nouvelles, ce ne sont plus seulement les leucocytes de la grande variété qui émigrent, mais aussi les leucocytes de la petite espèce ou lymphocytes. La destinée de ces deux ordres d'éléments est tout à fait différente. Tandis que les grands leucocytes traversent la néomembrane et vont grossir la masse du pus, les petits restent à demeure dans le tissu, et on les rencontre principalement en petits groupes au pourtour des vaisseaux. Que deviendront-ils? En examinant dans de bonnes préparations leurs noyaux, on

voit que les uns sont uniformément colorés et dépourvus de membrane propre, tandis que les autres sont nettement vésiculeux et possèdent un réseau de filaments et d'étoiles chromatiques. Faut-il en conclure que les lymphocytes peuvent se transformer en cellules conjonctives ordinaires ou en clasmatocytes? Ou bien sont-ils destinés à disparaître par atrophie, lorsque la néoplasie inflammatoire devient adulte? Ce sont des questions que nous n'avons pu élucider dans le cours de ce travail et que nous laisserons sans réponse.

V. — 3e *stade* (*du 4e au 8e jour inclus*). *Le pus augmente de quantité et subit progressivement la nécrose de coagulation qui met un terme à la phagocytose des leucocytes. — La néomembrane enveloppante se vascularise et se transforme en tissu de granulation à cellules épithélioïdes. Phagocytose des cellules fixes.*

Examen au 6e jour :

L'abcès a progressivement augmenté de volume, et de plat est devenu bombé. Le pus qu'il renferme est encore laiteux et visqueux; les parois de l'abcès sont vivement hyperémiées.

Examen du pus. On rencontre encore dans ce pus un assez grand nombre des leucocytes pâles, mous, déformés, à noyaux décolorés, qui caractérisaient la période initiale. Mais l'élément qui prédomine actuellement est ce globule sphérique, à contour net, à protoplasma opaque, diffusément coloré par l'hématoxyline et les couleurs d'aniline, à noyaux indistincts ou à peine visibles, que nous avons vu apparaître en rares échantillons dans l'examen précédent : ces leucocytes, atteints de *nécrose avec coagulation*, constituent près de la moitié du nombre total des éléments figurés du pus. La nécrose, sous ces deux modes, a ainsi détruit environ les 2/3 des leucocytes du pus. (Fig. 6 *a*, *b*, *c*.)

Le restant se compose de leucocytes à noyaux bien colorés, dont un grand nombre renferment des capsules tétragéniques; parmi ces derniers il en est quelques-uns qui renferment de nombreuses capsules et ont atteint un diamètre triple de celui d'un leucocyte normal. Les cocci incorporés présentent assez fréquemment les signes de dégénérescence déjà décrits.

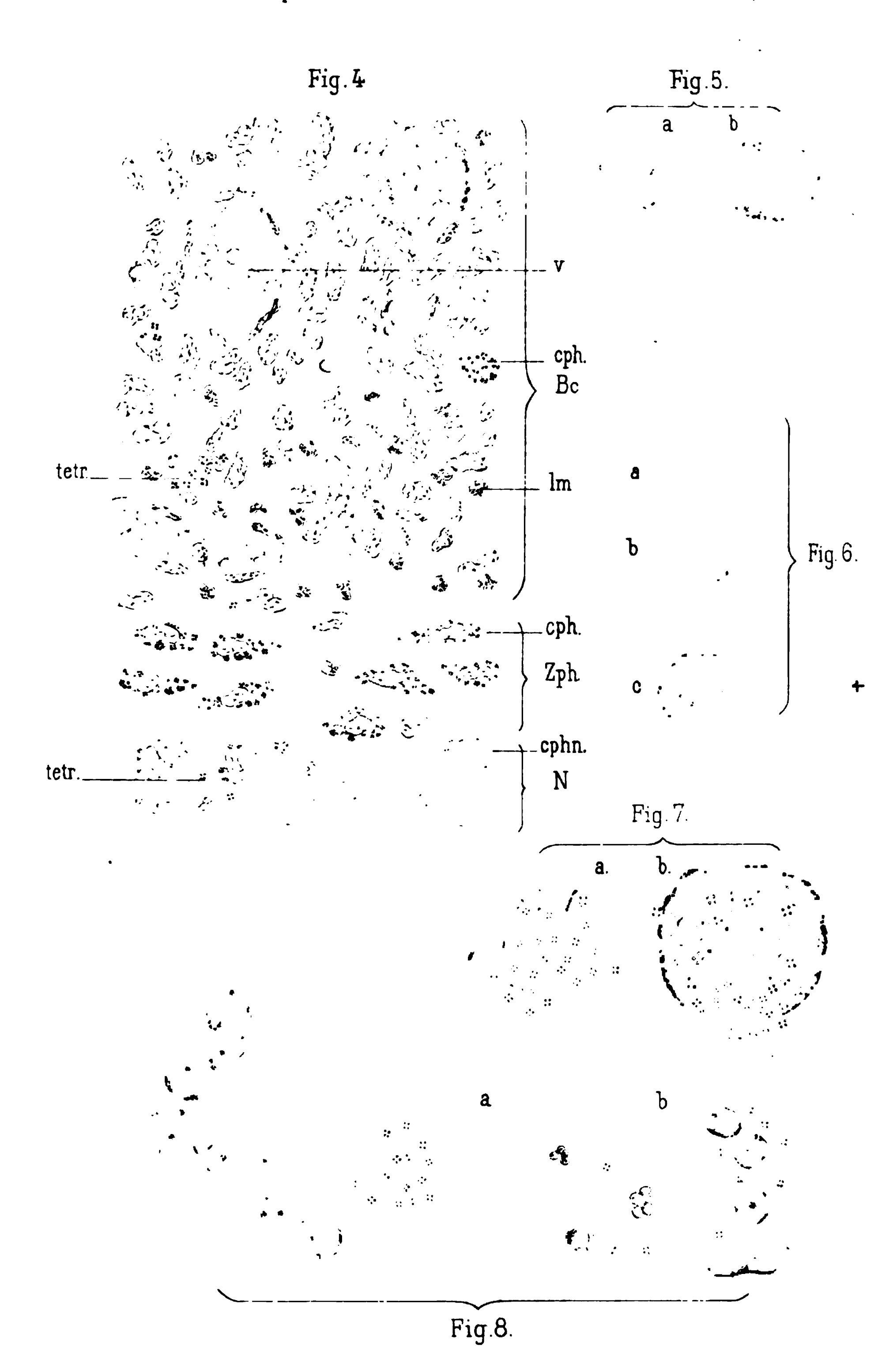
Les capsules libres sont très nombreuses, mais ne constituent guère plus de la moitié de la masse totale du pus. La colonie semble amoindrie dans son activité de prolifération; les capsules bourgeonnantes à cocci multiples sont relativement rares. Il est à noter aussi que les cocci contenus dans les leucocytes atteints de nécrose coagulative sont pres-

cd.
cd'
+
v.
Ad
cad.
tetr.
cv.
Fs.
ln
cn

Fig. 2

A. Karmanski ad nat. del. et lith.

G. Masson Editeur.



A Karmanski chromo. lith. G. Masson Editeur. Sté des Impes LEMERCIER Paris

que tous réfactaires aux agents colorants et paraissent nécrosés eux-mêmes.

Examen des coupes (Fig. 4.). — La membrane de nouvelle formation qui enveloppe l'abcès a acquis sur quelques points une épaisseur au moins dix fois plus grande que dans le stade précédent et est devenue très vasculaire. Elle est limitée par un contour très irrégulier et anfractueux, parce que les nappes de pus primitivement isolées se sont ouvertes dans la cavité centrale, et parce que les portions de tissu qui ont résisté, telles que les gaines conjonctives des vaisseaux et nerfs et quelques petits muscles, proéminent dans la cavité.

La structure de cette néomembrane se modifie graduellement dans les différentes couches de son épaisseur, et nécessite une description détaillée, à cause des problèmes d'histogénèse qui y sont posés.

Du côté de la peau, la membrane se continue avec le derme, car le pannicule adipeux a disparu et on reconnait seulement les coupes de vaisseaux qui en indiquent le siège. Les couches externes sont formées d'un tissu fibroblastique, à plans superposés de fibres et de cellules, et peu vasculaire. Indépendamment des cellules fixes, reconnaissables à leur disposition stratifiée et aux caractères de leur noyau, ce tissu contient en outre un très grand nombre de lymphocytes et quelques leucocytes de la grande variété.

A mesure qu'on se rapproche de l'abcès, le tissu devient de plus en plus vasculaire et de plus en plus riche en cellules (Fig. 4 Bc.). Les vaisseaux de nouvelle formation, dont quelques-uns se dirigent perpendiculairement vers la surface de l'abcès, sont ou bien des capillaires à large section ou bien des bourgeons de cellules vaso-formatives à lumière étroite ou imperforés. Dans les grosses cellules endothéliales de ces capillaires nous rencontrons pour la première fois quelques figures de karyokinèse. Entre les faisceaux conjonctifs, qui deviennent de plus en plus grêles, on voit des rangées de grosses cellules à protoplasma abondant, mais toujours reconnaissables pour des cellules sэxfi en raison de leur disposition allongée et de la forme de leurs noyaux.

Ces cellules présentent la plupart les signes de la segmentation directe.

Le tissu renferme encore quelques petites cellules rondes du genre de celles qui ont été décrites plus haut, mais on voit maintenant apparaître un grand nombre de leucocytes multinucléés à protoplasma clair et abondant.

Enfin dans la zone la plus interne, les cellules conjonctives, continuant à se multiplier et àaugmenter de volume, écartent de plus en plus les faisceaux conjonctifs réduits à l'état de fibres fines, et occupent des espaces alvéolaires oùelles sont serrées les unes contre les autres en plusieurs rangées. Ce sont maintenant des cellules épithélioïdes à protoplasma abondant et granuleux, à gros noyau ovalaire; plusieurs

d'entre elles présentent des figures de division mitotique. Ce tissu alvéolaire est sillonné de larges vaisseaux capillaires et parsemé de leucocytes appartenant exclusivement à la variété multinucléée.

Dans les deux ou trois dernières rangées alvéolaires, un phénomène nouveau apparaît : les cellules épithélioïdes deviennent phagocytaires (Fig. 4 *Zph*); elles apparaissent comme de grands corps protoplasmiques bourrés de capsules tétragéniques à divers degrés de dégénération, avec un noyau ovalaire ordinairement refoulé à la périphérie et destiné à disparaître par atrophie. Ces rangées d'alvéoles dessinent sur le pourtour de l'abcès une bordure sombre, presque continue.

Au delà de cette bordure, les fibres conjonctives se dissocient, s'effilochent, et les cellules épithélioïdes et phagocytaires deviennent libres au milieu du pus. Dans leur état de liberté, ces cellules ne tardent pas à périr; on ne les rencontre plus à une faible distance de la paroi. (Fig. 4 N.)

Examen au 8e jour ;

L'abcès a encore augmenté de volume, il est gros comme une petite noix; la peau qui le recouvre est tendue. En incisant l'abcès, on voit que le pus, au lieu d'être crémeux et visqueux, forme maintenant une masse cohérente, demi-solide, jaunâtre. Lorsqu'on a enlevé le pus, on a sous les yeux une paroi mamelonnée, comme une couche de bourgeons charnus, mais blanchâtre et opaque.

Examen du pus. — En raison de sa consistance caséeuse, le pus ne se laisse pas étendre sur la lamelle; pour obtenir une préparation, nous exerçons, avec un grumeau tenu à l'aide d'une pincette, un léger frottis sur la lame de verre.

A l'examen microscopique, la presque totalité des leucocytes présentent les caractères de la nécrose coagulative décrits plus haut. Les leucocytes atteints de nécrose avec diffluence sont devenus relativement rares, et les leucocytes donnant signe de vie par la coloration de leurs noyaux sont très clairsemés.

On remarque d'autre part que les capsules tétragéniques libres sont moins grosses et moins nombreuses que dans les stades précédents; et il est fréquent de trouver leurs cocci mal colorés, diminués de volume et réduits de nombre. La colonie se trouve donc, elle aussi, dans des conditions défavorables à son entretien, et, si elle n'est pas nécrosée en totalité comme les leucocytes, elle est du moins fortement atteinte dans son développement et dans sa vitalité.

Examen des coupes. — Il n'y a rien à ajouter à l'examen qui a été rédigé pour le sixième jour.

DISCUSSION.

Deux phénomènes de la plus grande importance se sont accomplis pendant la durée de ce stade : d'une part, la trans-

formation totale du pus en une masse caséeuse nécrosée; d'autre part, la formation aux dépens du tissu conjonctif de la paroi d'un appareil cellulaire apte à la phagocytose.

1° *Nécrose en masse du pus et des micro-organismes.* — A partir du huitième jour, le pus a complètement changé d'aspect; de liquide et visqueux, il est devenu demi-solide et grumeleux et constitue une sorte de bourbillon. Cette transformation est due, ainsi que le montre l'examen histologique, à une nécrose avec coagulation de la presque totalité des leucocytes, accompagnée probablement de la résorption des parties liquides du pus. — Simultanément, la colonie microbienne a subi un arrêt dans son développement et une profonde atteinte dans sa vitalité.

Il y a lieu de rechercher d'abord quelles sont les causes de cette nécrose. Elles doivent être différentes de celles que nous avons admises pour expliquer la nécrose diffluente des leucocytes au début du processus, puisque le mode de nécrose est différent; et elles doivent être de nature à agir aussi bien sur les micro-organismes que sur les leucocytes. D'autre part, les conditions nouvelles du milieu propices à ce mode de nécrose ont dû s'établir progressivement, puisque au sixième jour le pus renfermait déjà une forte proportion de leucocytes coagulés, et qu'au troisième jour on en rencontrait quelques exemplaires isolés.

On se rappellera que dès le troisième jour l'abcès commençait à s'enkyster, et que, les jours suivants, la barrière qui le séparait des tissus vascularisés se renforça de plus en plus. En même temps la collection continuait à s'accroître par l'apport de nouveaux leucocytes et par la multiplication des micro-organismes.

Une masse liquide de plusieurs centimètres cubes de volume, se trouvant dès lors séparée de la circulation sanguine, se trouva dans les mêmes conditions qu'un infarctus des tissus, et dut subir le sort réservé aux infarctus, c'est-à-dire la nécrose de coagulation.

Le défaut de renouvellement de l'oxygène et de la lymphe nous paraît suffisant à expliquer ce résultat; mais d'autres conditions encore ont pu contribuer à rendre le milieu

impropre à la vie des micro-organismes, notamment l'accumulation de leurs produits de sécrétion et la richesse trop grande en albumine du liquide résultant de la peptonisation des tissus. Cette dernière influence a été signalée particulièrement par M. Grawitz, qui a démontré que les cocci pyogènes ne se développent pas et même meurent rapidement lorsqu'on les ensemence dans du pus stérile[1].

Les conséquences de cette mort du pus ne sont pas moins intéressantes à rechercher que ses causes productrices. Un résultat considérable au point de vue curatif se trouve réalisé par la mort ou du moins par l'arrêt de développement et l'amoindrissement de la vitalité de la colonie microbienne. Et ce résultat est la conséquence nécessaire de son enkystement, qui résulte lui-même, ainsi que nous l'avons établi, de l'action directe des micro-organismes sur les tissus. La colonie meurt, saisie dans les filets qu'elle a elle-même ourdis. Elle constitue maintenant un simple corps étranger dont l'organisme va se débarrasser par un procédé qui sera étudié dans le stade suivant.

Il nous reste à apprécier le rôle des leucocytes depuis le début du processus; ce rôle est actuellement terminé, puisque les leucocytes ont succombé par l'effet des mêmes causes qui ont détruit la colonie. Il est incontestable que ces cellules ont engagé dès le début du processus une lutte avec les micro-organismes. Mais nous avons vu qu'un tiers au moins d'entre elles mouraient peptonisées par les toxines, et que, si un autre tiers attaquaient les cocci par une action phacocytaire, la colonie n'en continuait pas moins à s'accroître. La lutte était donc inégale, et si l'organisme n'avait pu opposer d'autre moyen de défense, les cocci seraient certainement restés victorieux.

2° *Modifications survenues dans la paroi de l'abcès.* — En même temps que le pus subissait les modifications que nous venons d'analyser, une transformation non moins importante s'accomplissait dans la paroi de l'abcès. La néomembrane fibroblastique que nous avons vue se former dans les deux

1. Grawitz. *Beitrag zur Theorie der Eiterung. Virch. Arch.*, B. 116, 1889.

premiers stades s'est épaissie, s'est vascularisée, et présente maintenant une structure assez complexe, très différente suivant qu'on l'examine dans ses couches externes ou dans ses couches internes.

Cette structure soulevant des questions d'histogénèse très controversées et en partie obscures, nous nous y arrêterons un instant, avant d'examiner les causes productrices et le rôle physiologique de la nouvelle formation.

Dans la peau, on peut déjà constater le retour à l'état normal; la diapédèse s'arrête; on ne voit plus de leucocytes traversant la couche muqueuse de Malpighi, et les cellules épithéliales ne présentent plus que de rares mitoses. Dans le derme les cellules conjonctives cessent également de se multiplier et deviennent manifestement plus grêles; elles entrent dans leur état de somnolence normal.

Les couches les plus externes de la néomembrane présentent encore la disposition stratifiée du tissu fibroblastique, et sont parcourues par quelques vaisseaux de nouvelle formation; mais la structure devient plus fibreuse, les cellules conjonctives s'aplatissent et leurs noyaux diminués de volume sont à l'état de repos.

Dans toute cette zone on rencontre un grand nombre de lymphocytes, mais pas un seul leucocyte de la grande variété.

Par une gradation rapide, à mesure qu'on se rapproche de l'abcès, la structure de la paroi évolue dans un sens opposé; et le tissu fibroblastique se transforme en tissu de granulation. Le réseau vasculaire devient de plus en plus riche, et télangiectasique. Les leucocytes de la grande variété émigrent seuls et infiltrent le tissu, devenant de plus en plus nombreux en se rapprochant de l'abcès. En même temps le tissu devient de plus en plus cellulaire, les faisceaux conjonctifs se réduisent progressivement à des fibres grêles, pendant que les cellules augmentent de nombre et de volume. Ces cellules, tout en conservant leurs rapports de situation avec les faisceaux conjonctifs, leur forme allongée et l'aspect caractéristique de leurs noyaux, tendent vers le type épithélioïde et deviennent phagocytaires. Sous cette nouvelle forme, elles continuent à se diviser, et maintenant la division est le

plus souvent mitotique. Pourquoi le mode de division a-t-il changé? Les régulières opérations de la mitose trouvent-elles des conditions plus favorables dans des cellules largement nourries et moins serrées dans le tissu? C'est encore une question que nous ne nous proposons pas d'approfondir ici.

L'examen de nos préparations ne peut, pensons-nous, laisser aucun doute sur le mode de formation des cellules épithélioïdes et phagocytaires que nous venons d'exposer. De la cellule fibroblastique à la cellule épithélioïde les transitions peuvent être suivies pas à pas; entre ces éléments et les leucocytes unis ou multinucléés il n'existe aucune forme intermédiaire.

Nous ne saurions donc accepter, pour le cas qui nous occupe, l'origine leucocytaire attribuée d'une manière générale à ces éléments par M. Metchnikoff. Cet auteur, considérant la propriété phagocytaire comme étroitement liée à la propriété amœboïde, refuse à la cellule fixe du tissu conjonctif le pouvoir d'englober des micro-organismes. Il est bien certain que la cellule conjonctive dans son état normal ne jouit pas de cette faculté; mais elle l'acquiert au moment où son corps cellulaire pâle et plat s'est transformé en une masse protoplasmique globuleuse, granuleuse, épithélioïde, ainsi que l'avait déjà signalé M. Cornil dans le mémoire cité plus haut. Cette manière de voir est également partagée par M. Marchand, M. Bardenheuer, M. Nikiforoff[1]; et M. Ziegler y a donné son assentiment dans une communication au Congrès de Berlin. Ces auteurs accordent d'ailleurs aussi à la cellule épithélioïde les mouvements amœboïdes. Nous n'oserions pas affirmer qu'elle possède réellement le pouvoir d'émettre des pseudopodes et de se déplacer. Mais ce qui nous paraît certain c'est que son protoplasma a assez de contractilité pour se refermer sur les capsules tétragéniques qui y ont pénétré par suite d'une pression mécanique ou d'une attraction chimiotactique.

Ce qu'il nous importe de faire ressortir de cette discussion, c'est que, dans le moment où l'action phagocytaire des leu-

1. Nikiforoff. *Untersuchungen über den Bau und die Entwiklungsgeschichte des Granulations gewebes. Ziegler's Beiträge.* B. VIII, 1890.

cocytes était très affaiblie et sur le point de s'arrêter, la paroi de l'abcès s'est disposée en un appareil cellulaire possédant la propriété phagocytaire à un haut degré; nous verrons dans les chapitres suivants que cet appareil, considéré comme moyen de défense, a une efficacité bien supérieure à celle des leucocytes. Actuellement nous nous bornerons à indiquer comment on peut en concevoir les causes productrices.

Lorsque le tissu cellulaire sous-cutané s'est trouvé séparé de la colonie microbienne par une néomembrane, l'action pathogénique des micro-organismes, au lieu de s'exercer sur un tissu perméable et sur des cellules surprises dans un état d'inactivité, a rencontré devant elle un tissu fibroblastique dense et en pleine activité d'évolution. Dans ces conditions, les cellules immédiatement en contact avec la colonie présentent seules des altérations dégénératives suivies de nécrose. Plus en dehors, se manifeste l'excitation formative; les cellules se multiplient et des vaisseaux de nouvelle formation sillonnent le tissu. Sous l'influence vivifiante de cette vascularisation, l'activité nutritive et formative des cellules se renforce de plus en plus, tandis que dans le même temps, et pour les motifs détaillés plus haut la colonie microbienne perd graduellement de sa virulence. Les cellules étant plus vigoureuses et les micro-organismes étant affaiblis, les chances du combat seront désormais en faveur des cellules. L'évolution naturelle, et en quelque sorte fatale du processus suffit donc à rendre compte de ce revirement sans qu'il soit nécessaire de faire intervenir une réaction intelligente et curatrice de l'économie, c'est-à-dire une force mystérieuse.

VI. — 4e *stade* (*du* 9e *au* 25e *jour inclus*). *Ouverture de l'abcès. Le tissu de granulation se remplit de cellules géantes phagocytaires. Destruction définitive des micro-organismes. Cicatrisation de la plaie bourgeonnante sous une couche épidermique de nouvelle formation.*

Examen au 13e *jour :*

Le cobaye, qui a fourni les préparations dont il va être question, présentait au septième jour un abcès du volume d'une petite noix.

L'abcès continuant à croître, la peau qui le recouvrait devint très tendue, et au matin du 9e jour présenta quelques points de sphacèle qui s'élargirent dans la journée, et donnèrent lieu à une ouverture large comme une lentille. Par cette ouverture sortit un pus demi-solide, pâteux, dont on facilita l'expulsion par des pressions ménagées sur la paroi. Ce magma, examiné méthodiquement, présenta tous les caractères du pus mort décrit au chapitre précédent.

Quatre jours plus tard (13 jours après l'inoculation), l'animal présentant de la somnolence et le museau froid, indices d'une mort prochaine, fut sacrifié... A ce moment, l'orifice de l'abcès donnait issue à un pus crémeux et visqueux, semblable à celui des premiers stades. La cavité, notablement rétrécie, était en partie comblée par de gros bourgeons blanchâtres, sur lesquels la peau était appliquée.

Examen du pus. — Le pus se compose en majeure partie de leucocytes multinucléés dont les noyaux sont en général bien colorés. Un petit nombre seulement d'entre eux renferment des capsules tétragéniques. Les capsules libres dans le pus sont assez nombreuses, et renferment des cocci bien colorés. L'élément le plus caractéristique de ce pus est une cellule phagocytaire énorme, sphérique, possédant un seul noyau ovalaire, ordinairement refoulé à la périphérie et plus ou moins atrophié (fig. 7 *a* et *b*). Ces cellules, tout à fait comparables à celles que nous trouverons dans la paroi, sont à considérer comme des cellules fixes.

Examen des coupes. — Sur les coupes assez étendues pour comprendre la presque totalité de la lésion, l'abcès a la forme d'une gourde, dont la cavité est occupée par du pus, et dont les parois sont revêtues d'une couche de gros bourgeons charnus à contour festonné. Au niveau de la partie rétrécie, formant goulot, les bourgeons sont recouverts d'un épiderme de nouvelle formation, qui se continue extérieurement avec celui de la peau et descend en s'amincissant vers le fond de l'abcès.

La paroi, considérée dans son ensemble, présente la structure décrite dans le chapitre précédent; mais les bourgeons charnus, considérablement hypertrophiés, présentent dans la zone avoisinant leur bord libre des éléments nouveaux qui méritent une description particulière.

Cette zone est presque exclusivement cellulaire et vasculaire; on n'y rencontre presque pas de fibres conjonctives. Les vaisseaux sanguins, dont les sections de large calibre se touchent sur quelques points, ont une tunique endothéliale formée de grosses cellules à noyaux proéminents, et quelquefois un périthélium composé de 2 ou 3 rangées de cellules fusiformes. Entre ces orifices vasculaires existent des cellules volumineuses, libres ou unies entre elles par de courts prolongements; appartenant aux deux variétés épithélioïde et géante, puis des leucocytes, et quelques capsules libres.

Du côté de la cavité, le bourgeon n'a pas de limites précises; les cellules devenues libres s'engagent dans la masse du pus et deviennent éléments constitutifs de ce liquide.

Nous n'avons rien à ajouter à ce qui a été dit plus haut sur les cellules épithélioïdes, si ce n'est qu'elles sont ici de plus grandes dimensions, et que leur noyau semble tendre vers la forme sphérique tout en conservant la membrane propre et la disposition étoilée de la chromatine propres aux cellules fixes. Ce noyau très volumineux se prête bien à l'étude des phénomènes de division qui se rattachent tantôt au type mitotique, tantôt à la segmentation indirecte. Un très grand nombre de ces cellules sont bourrées de micro-organismes à divers degrés d'altération; elles sont, dans cet état, identiques aux grosses cellules phagocytaires que nous avons décrites dans le pus (fig. 7).

Les cellules géantes nous ont paru se former par la conglomération de plusieurs cellules épithélioïdes; car nous en avons rencontré plusieurs dans lesquelles on distinguait encore vaguement les contours des cellules composantes, et d'autres auxquelles une cellule épithélioïde était accolée et partiellement fusionnée. — Ces cellules géantes ont des dimensions très inégales et un contour tantôt presque arrondi, tantôt allongé et rameux, le nombre de leurs noyaux est variable, mais ne dépasse guère 6 ou 7. Ces noyaux sont volumineux, ovalaires ou sphériques; on ne les rencontre jamais en division; plusieurs d'entre eux sont souvent en dégénérescence (fig. 8 *a* et *b*). — Dans certains endroits, où les vaisseaux sont télangiectasiques, et où l'hypertrophie des cellules est à son degré maximum, le protoplasma des cellules géantes subit une fonte partielle, d'où résulte soit une large échancrure, soit une vacuole centrale; il résulte de là des figures très singulières, simulant au premier abord la section d'un vaisseau sanguin. La portion restante présente quelquefois de nombreux et beaux noyaux, ainsi qu'une active phagocytose, et on a ainsi dans la cellule le contraste d'une partie subissant la fonte, tandis que l'autre partie manifeste une vitalité intense. Sur quelques points, la fonte a envahi toute la cellule et même plusieurs cellules voisines, en sorte que le tissu est creusé de multiples lacunes.

Ces cellules géantes sont phagocytaires à un haut degré; elles incorporent non seulement les capsules tétragéniques, mais encore les leucocytes; nous avons trouvé jusqu'à neuf leucocytes dans une cellule contenant d'autre part plusieurs noyaux caractéristiques et quelques capsules tétragéniques. Ce qui démontre qu'il s'agit bien d'une action phagocytaire exercée par la cellule géante sur les leucocytes, c'est que plusieurs de ces cellules incluses ont des noyaux fort mal colorés ou incolores, d'où l'on peut conclure qu'elles sont en dégénérescence. Si l'on veut bien examiner la fig. 8 *b*, on jugera certainement qu'il n'est pas possible d'interpréter ces éléments autrement que nous l'avons fait, ni de supposer par exemple que la cellule géante résulte de la conglomération des leucocytes.

Examen au 25e jour, 13 jours après l'ouverture de l'abcès :

13 jours après l'ouverture d'un abcès tétragénique, un cobaye présentait une plaie bourgeonnante, rosée, grande comme une pièce

d'un franc, déjà recouverte d'épiderme sur les bords et en voie de cicatrisation, lorsqu'il fut sacrifié.

L'examen des préparations montre que les bourgeons charnus reposent sur une couche de tissu fibroblastique assez épaisse, sillonnée de petits vaisseaux et fortement infiltrée de lymphocytes.

Les bourgeons charnus sont constitués par un tissu conjonctif alvéolaire dont les fibres sont disposées parallèlement à la surface libre et dont les alvéoles, longs et relativement étroits, ont la même direction. Les alvéoles renferment des cellules épithélioïdes adhérentes par un de leurs bords à la fibre conjonctive, et çà et là des cellules à noyaux multiples beaucoup plus petites que les cellules géantes de l'observation précédente; ces cellules géantes renferment quelquefois un ou deux leucocytes multinucléés en voie de digestion. Le tissu est sillonné par un réseau de vaisseaux capillaires à lumière assez large et présente çà et là quelques hémorrhagies. Il est le siège d'une diapédèse intense; les leucocytes émigrés appartiennent exclusivement à la grande variété et deviennent de plus en plus nombreux en se rapprochant de la surface libre. A cette surface adhère une couche peu épaisse de pus, dont les globules sont en partie nécrosés, en partie bien colorés. — Les préparations obtenues après durcissement dans le bichlorure de mercure et l'alcool, colorées par le procédé de Weigert, ne montrent aucun vestige de micro-organismes.

Sur les bords de la plaie s'étend une couche épidermique de nouvelle formation, qui s'amincit graduellement et cesse à une distance correspondant à peu près au quart du diamètre de la plaie. Dans la région sous-jacente à cette couche épidermique, la diapédèse est beaucoup moins active que dans la région médiane où les bourgeons sont à nu.

DISCUSSION

Ouverture de l'abcès, ses causes et ses conséquences. — Depuis le stade précédent, une circonstance importante s'est produite. L'abcès ayant continué à croître par l'adjonction de nouveaux leucocytes, a exercé une pression de plus en plus forte sur la peau qui, après avoir atteint la limite de son extensibilité, s'est sphacélée et a donné issue au pus.

Brusquement a été ainsi éliminé un matériel de leucocytes morts et la presque totalité de la colonie microbienne. Il est vrai que ceux des micro-organismes qui sont restés accolés aux parois et qui se trouvent maintenant en contact avec l'air et baignés par une lymphe fraîche, vont récupérer une nouvelle activité de végétation, ainsi qu'en témoignent la bonne

coloration des cocci et les grandes dimensions des capsules. Mais le bénéfice résultant de l'expulsion du bourbillon n'est pas moindre pour l'organisme lui-même. Le tissu de granulation, soulagé d'une pression qui devait contrarier son développement et excité par le contact de l'air, bourgeonne avec une activité exubérante; les vaisseaux subissent une dilatation qui rappelle celle du premier jour, le plasma est exsudé en abondance; les cellules se multiplient et atteignent des dimensions non observées jusqu'alors, et, en raison sans doute de la viscosité de leur protoplasma, se conglomèrent en cellules géantes.

Le grand appareil phagocytaire. — La puissance phagocytaire des cellules géantes est bien connue des histologistes. Trois jours après l'ouverture de l'abcès, nous avons vu ces cellules véritablement énormes incorporer non seulement une grande quantité de capsules, mais encore un grand nombre de leucocytes; elles sont à la fois cocciphages et leucocytophages. Sans doute un certain nombre de ces grandes cellules se fluidifient et meurent au contact des ferments bactériens. Mais elles se renouvellent avec une si grande rapidité aux dépens de l'épaisse couche de tissu de granulation qui les soutient comme une réserve, et leur prolifération est si manifestement plus active que la pullulation bactérienne que l'issue de la lutte ne peut plus être douteuse.

Ainsi se trouve constitué ce qu'on pourrait appeler, en se plaçant au point de vue de M. Metchnikoff, le grand appareil de combat de l'inflammation. A voir cet appareil placé au sommet de l'échafaudage de la néoplasie conjonctive, on pourrait supposer en effet que toute cette fonction n'avait pour fin et pour raison d'être qu'un effort phagocytaire de l'économie.

Mais examinons la structure des bourgeons charnus quelques jours après l'ouverture de l'abcès, lorsque ces bourgeons sont devenus roses, et, comme on dit, de bonne nature. La victoire de l'organisme est complète; il n'existe plus un seul micro-organisme dans toute l'étendue des préparations. Le tissu a cependant conservé sa structure alvéolaire, ses cellules épithélioïdes et ses cellules géantes, dévorant des leuco-

cytes; et l'émigration des leucocytes multinucléés persiste avec une activité qui n'est justifiée par aucun rôle utile.

La cause excitante de ces phénomènes n'étant pas la présence des micro-organismes, doit être cherchée ailleurs; elle nous semble facile à trouver. Elle consiste en ce qu'un tissu mésodermique ne trouve les conditions physiologiques de sa vitalité et de son développement que sous la protection de membranes épithéliales. Le contact de l'air est pour lui un excitant pathologique.

Influence du revêtement épidermique sur la cicatrisation. — La meilleure preuve que nous puissions donner de cette proposition, c'est l'influence bien connue du revêtement épidermique sur le processus de cicatrisation. De la rapidité de cette formation épithéliale dépend celle de la guérison. Si l'ouverture de l'abcès est étroite, et que la peau décollée se réapplique sur le fond de l'abcès, la guérison sera très rapide. Nous avons vu que dès le troisième jour une languette d'épiderme descend des bords de la plaie le long des parois taillées à pic. Dans les abcès superficiels, que M. Ribbert obtenait en inoculant une culture pyogène avec la lancette, la couche épidermique commençait à se former dès le début, et s'insinuait sous la couche de pus; la guérison était complète en peu de jours. Nous avons fait reproduire dans la fig. 1 une coupe d'abcès obtenu par ce procédé chez la souris; au sixième jour le revêtement épidermique est déjà très étendu et la guérison prochaine. C'est pour cette raison qu'il y a avantage à ouvrir les abcès dès qu'ils sont mûrs, c'est-à-dire dès que le pus est mort. Si on laisse l'abcès s'ouvrir spontanément, le sphacèle de la peau est quelquefois très étendu et on a affaire à une vaste plaie bourgeonnante. La guérison de ces grandes plaies n'est pas, comme le savent bien les chirurgiens, obtenue par la seule antisepsie; il y faut les greffes épidermiques.

Rôle des leucocytes dans ce stade. — On remarquera que les phénomènes préparatoires de la guérison qui ont été décrits dans ce chapitre se sont accomplis par le concours simultané des cellules conjonctives et des cellules épidermiques, c'est-à-dire par les éléments fixes des tissus. Les leucocytes ne jouent aucun rôle utile; leur action phagocytaire est deve-

nue insignifiante, et leur présence dans les tissus est seulement un embarras, puisqu'elle impose un surcroît de besogne à l'action phagocytaire des cellules géantes.

Afin que l'on puisse apprécier plus complètement le rôle de ces éléments dans le processus de suppuration, nous allons décrire succinctement dans le paragraphe suivant l'évolution d'un abcès obtenu par des micro-organismes de virulence faible, où la diapédèse est réduite à un taux minimum.

VII. — *Évolution d'un abcès de virulence faible, guérissant par induration. Abondante néoformation d'un tissu de granulation phagocytaire. Vascularisation de la cavité de l'abcès. Rôle comparé des leucocytes et des éléments fixes du tissu.*

Avec des cultures de M. tetragenus de virulence faible, préparées comme il a été dit au § 2, nous avons inoculé une série de cobayes dont le sort a été très variable. Les uns ont eu des abcès volumineux, mais à marche lente, qui ne se sont ouverts qu'au bout de 16 à 20 jours; l'un de ces animaux a survécu après cicatrisation complète. — D'autres ont eu des abcès d'une marche particulière, terminés par induration sans ouverture au dehors. Mais les animaux qui ne furent pas sacrifiés pour l'examen succombèrent néanmoins à l'infection générale. C'est de cette dernière variété d'abcès que nous allons décrire l'évolution.

Chez les cobayes de cette série, le début du processus local fut à peu près semblable à celui des abcès très virulents. Au deuxième jour, on constatait une rougeur et un soulèvement de la peau avec sensation d'empâtement dans la zone correspondant à l'injection, c'est-à-dire dans une étendue égale à celle d'une pièce de deux francs. Mais à partir de ce moment, au lieu de voir l'abcès grossir et devenir fluctuant, on constata que la rougeur et l'empâtement diminuaient. La peau reprit de la souplesse, et on distingua seulement au toucher la persistance de trois ou quatre nodules gros comme de petites lentilles.

Observation I. — Un premier cobaye fut sacrifié à ce moment (6e jour). L'incision montra entre la peau et le premier plan musculaire une lame de tissu rougeâtre dans l'épaisseur de laquelle se trouvaient

de petits abcès, correspondant aux nodules mentionnés ci-dessus, et qui renfermaient chacun une goutte de pus liquide et visqueux.

L'examen du pus montre des capsules tétragéniques, en partie libres, en partie incluses dans de grandes cellules du type épithélioïde; il renferme aussi un certain nombre de leucocytes, dont quelques-uns seulement sont phagocytaires.

Les coupes montrent, au niveau des petits abcès, des lésions comparables à celles qui ont été décrites au § 5, c'est-à-dire une enveloppe de tissu fibroblastique se continuant du côté de l'abcès avec un appareil épithélioïde phagocytaire. Les différences consistent en ce que cette enveloppe est d'une épaisseur beaucoup plus considérable, et que la cavité de l'abcès est cloisonnée par des trousseaux de tissu fibroblastique allant d'une paroi à l'autre.

Dans les intervalles des abcès, le siège de la colonie microbienne se dessine comme une traînée grisâtre occupant la zone moyenne de la néo-membrane. Dans cette zone, on trouve les cocci en partie inclus dans des cellules épithélioïdes, en partie libres parmi les cellules conjonctives activement proliférantes.

Obs. II. — Chez un deuxième cobaye, sacrifié au neuvième jour, on percevait encore, comme lésion locale, un épaississement du tissu souscutané, mais sans nodosité distincte. A l'incision, on ne découvrit pas d'abcès, mais seulement trois ou quatre taches grisâtres, lenticulaires, correspondant aux parties les plus épaisses de la néo-membrane.

L'examen des coupes montre, au niveau de ces taches, un tissu aréolaire dont les cloisons sont constituées par des tractus fibroblastiques, par des vaisseaux à une ou deux tuniques, et par de longs filaments angioblastiques non encore perforés. Les mailles circonscrites par ces cloisons sont assez larges dans la partie centrale de la tache, et de plus en plus étroites vers la périphérie, où elles se continuent avec un appareil épithélioïde compact, derrière lequel est massée une couche épaisse de tissu fibroblastique.

Dans les mailles les plus larges on trouve un assez grand nombre de leucocytes multinucléés, quelques grandes cellules épithélioïdes phagocytaires et des capsules tétragéniques libres. Les mailles de la périphérie renferment les mêmes éléments, mais les cellules phagocytaires prédominent, et les leucocytes deviennent rares.

Examinés au point de vue de leur vitalité et de l'état de leurs noyaux, ces divers éléments présentent une gradation allant de la vitalité la plus vigoureuse à la nécrose. Les cellules phagocytaires sont telles que nous les avons décrites dans les abcès virulents; leur noyau ovalaire est refoulé à la périphérie, plus ou moins aplati et atrophié, quelquefois méconnaissable. Les cellules endothéliales des vaisseaux et les cellules fibroblastiques occupant l'axe des cloisons possèdent des noyaux volumineux, riches en chromatine, à tous les stades de la division directe.

Sur les bords des cloisons et dans les mailles on voit au contraire des cellules fibroblastiques et épithélioïdes à noyau tuméfié et plus ou moins décoloré; les leucocytes sont également les uns nécrosés, les autres bien colorés. En général, dans les endroits où les cocci sont réunis en petits amas, les cellules avoisinantes sont nécrosées; et dans les endroits où les cocci sont disséminés, les cellules sont en voie de division. Rien n'est plus propre à donner l'impression des péripéties d'un combat que ce voisinage immédiat de cellules vigoureuses et de cellules mortes.

Obs. III. — Enfin un troisième cobaye, qui avait été inoculé le même jour et avec la même culture que les deux précédents, était arrivé au vingtième jour, et ne présentait presque aucun vestige de lésion locale, lorsqu'il fut trouvé mort. A l'incision, la région inoculée montra entre la peau et la couche musculaire une lame de tissu uniformément rosé, épaisse au maximum d'un millimètre, souple et molle, facile à disséquer. La mort paraissant remonter à 24 heures, il ne fut pas fait d'examen microscopique de ce cas.

DISCUSSION

Si peu nombreux que soient les faits que nous venons d'analyser, ils nous paraissent suffisants pour faire ressortir les caractères particuliers du processus local très simplifié que nous voyons aboutir à une *restitutio ad integrum*.

Caractères de la néoformation conjonctive. — Les effets primaires de la culture affaiblie sont de même ordre que ceux déterminés par les cultures très virulentes, avec cette différence que l'excitation formative prédomine sur les effets de nécrose et de diapédèse. Dans la plus grande partie de la région contaminée, les micro-organismes n'ont provoqué qu'une excitation formative et trophique des cellules conjonctives, aboutissant à la formation d'un appareil épithélioïde phagocytaire; et cette excitation s'est manifestée avec une énergie remarquable, car la néomembrane présente au début une grande épaisseur. La nécrose liquéfiante et une forte diapédèse ne se sont produites qu'en de petits foyers isolés, correspondant sans doute aux endroits où l'injection avait déposé un plus grand nombre de cocci.

La néomembrane est remarquable non seulement par son épaisseur, mais aussi par la régularité de sa structure. On n'y

observe ni télangiectasies, ni forte diapédèse, ni exsudations liquides, ni hypertrophie exagérée des cellules, ni fontes partielles. Toute la néoformation s'accomplit avec ordre, et l'on passe de la zone fibreuse à la zone épithélioïde par une lente et régulière gradation. Un réseau vasculaire assez riche mais à lumières étroites procure au tissu le bénéfice d'une circulation comparable à la normale. La diapédèse s'effectue presque exclusivement aux dépens des lymphocytes; l'émigration des grands leucocytes ne commence qu'au niveau de la zone phagocytaire et elle est très modérée. Une pareille structure est toute préparée pour la restauration cicatricielle.

Vascularisation de la cavité de l'abcès. — L'absence de troubles circulatoires et la modération de la diapédèse ont encore une autre conséquence. La collection purulente ne recevant qu'un petit nombre de leucocytes, conserve ses petites dimensions initiales; et il en résulte que le corps du délit, c'est-à-dire la colonie parasitaire, reste en conflit immédiat avec le tissu de granulation dont la puissance phagocytaire est, comme nous l'avons vu, bien plus efficace que celle des leucocytes. Le pus ne présente pas, dans ces circonstances, le phénomène de la nécrose coagulative, et reste liquide. Les parois étant peu distantes l'une de l'autre, la petite collection est bientôt traversée par un réseau vaso-formatif qui rétablit la circulation entre les deux parois. Les cellules vaso-formatives paraissent douées d'une résistance plus grande aux agents nécrosiques que les cellules conjonctives. Elles sont habituellement les premières à s'aventurer dans un territoire de nécrose. Les cellules conjonctives suivent ensuite la voie qui leur est tracée et ne tardent pas à recevoir du réseau vasculaire nouvellement formé les matériaux de nutrition qui exalteront leur puissance évolutive et phagocytaire. Ce rôle des vaisseaux dans la résorption du pus et la réparation de la perte de substance nous a paru intéressant. On sait que les choses se passent de la même façon dans l'inflammation fibrinogène des séreuses, où la résorption de la fibrine et l'accolement des deux feuillets sont également préparés par la formation d'un réseau vasculaire unissant les deux parois.

Examen du rôle de la diapédèse dans le processus de sup-

puration. — Les faits exposés dans ce chapitre nous donnent occasion d'embrasser dans une courte synthèse le rôle de la diapédèse dans le processus de suppuration, et de compléter les remarques que nous avons présentées à ce sujet dans le § 3. Nous rappellerons d'abord que la diapédèse se produit sous deux modes distincts, qu'un trouble vasculaire tumultueux donne lieu à l'émigration des leucocytes de la grande variété, et qu'un trouble modéré semble être la condition préparatoire de l'émigration des lymphocytes. Il ne semble pas possible de discuter aujourd'hui l'utilité de ce dernier phénomène; car on ignore ce que deviennent les petits leucocytes émigrés dans les tissus, s'ils peuvent se multiplier et se fixer comme éléments constituants dans les néoplasies conjonctives, ou s'ils sont destinés à disparaître. Nousdevons donc nous borner à examiner le rôle des grands leucocytes uni et multinucléés.

Ces éléments entrent en scène dès le début du processus, et d'emblée ils attaquent les micro-organismes doués à ce moment de leur plus haut degré de virulence. Mais la lutte ne tourne pas à leur avantage, et est d'ailleurs courte, car ils ne tardent pas à succomber dans la collection liquide qui est devenue impropre à l'entretien de leur vitalité. Ralentie pendant la période de maturation de l'abcès, la diapédèse recommence avec une nouvelle intensité après l'ouverture de celui-ci, et continue très active dans la plaie bourgeonnante, à un moment où les micro-organismes ont complètement disparu. Enfin elle joue un rôle très effacé dans l'évolution des abcès de virulence faible dont la guérison est préparée exclusivement par la réaction hyperplasique des cellules conjonctives.

De ces faits il est permis de conclure que la diapédèse ne saurait être considérée comme un phénomène concourant efficacement à la défense de l'organisme contre les agents infectieux, qu'elle n'a pas sa raison d'être dans une cause finale et qu'elle est seulement l'effet physiologique, constant et nécessaire de l'irritation.

Pour juger équitablement le rôle de la diapédèse, il convient de mettre en parallèle ses avantages et ses inconvénients.

Les troubles vasculaires qui préparent la diapédèse ont manifestement un caractère fâcheux; l'exsudation et la stase, produisant une tension exagérée des tissus, diminuent leur résistance et favorisent le sphacèle. S'il y a production abondante de fibrine, cette substance en se ramollissant devient l'occasion d'une suppuration secondaire. Si les leucocytes peuvent dans certains cas débarrasser le foyer inflammatoire des corps étrangers, il arrive bien plus souvent qu'ils meurent dans le foyer et augmentent la masse du matériel encombrant. Ceux mêmes qui traversent les tissus en conservant leur vitalité font l'office de corps étrangers et sont saisis par les cellules géantes.

La diapédèse ne peut donc remplir un rôle avantageux que si elle est très modérée. Or il est rare qu'elle présente ce caractère de mesure appropriée à une fonction utile. Son intensité n'est même pas, comme celles de la nécrose et de la prolifération cellulaire, proportionnée au degré de l'irritation. Elle est le plus souvent, du moins chez les animaux supérieurs, tumultueuse et exagérée; et à ce caractère on reconnaît l'intervention d'un élément vaso-moteur impressionnable à l'excès. Aussi la diapédèse est-elle le facteur le plus redouté des cliniciens et celui contre lequel ils dirigent leurs efforts, souvent avec succès, lors même qu'ils ne peuvent pas atteindre l'agent pathogène. Tous les moyens efficaces, en dehors des moyens microbicides, que nous opposons à l'inflammation, sangsues et saignées, irrigations froides ou chaudes, topiques émollients et pansements occlusifs, affrontement des bourgeons charnus, greffes épidermiques, tout cela n'a qu'un but : apaiser l'excitation vaso-motrice et faire cesser la diapédèse.

VIII. — Conclusion : *Ce qu'on peut entendre par inflammation.*

Lorsqu'une idée originale et juste se produit dans l'étude d'une question, il est bien rare qu'elle ne prétende pas à dominer ou même à exclure toutes les notions antérieurement acquises sur le même sujet. Cela tient, non à la partialité de l'inventeur pour son idée propre, mais à la nécessité où il s'est trouvé de faire table rase de toutes les notions préconçues

pour mieux concentrer son attention sur l'ordre de faits qui avait échappé à ses prédécesseurs. Après avoir dans le § 1 passé en revue les principales théories qui ont cours aujourd'hui sur l'inflammation, nous avons émis la supposition que chacune d'elles contenait peut-être une part de la vérité. Cette prévision nous semble justifiée par l'étude que nous venons de faire du processus de suppuration. Nous avons retrouvé dans les abcès, comme facteurs cardinaux, la nécrose, la diapédèse, la prolifération cellulaire, la phagocytose, c'est-à-dire chacun des phénomènes qui est comme l'idée maîtresse des théories exclusives.

Il nous paraît inutile de faire ressortir ici les rapports réciproques de ces facteurs et l'enchaînement des actes morbides auxquels ils participent dans le processus particulier déterminé par l'injection sous-cutanée d'une culture de M. tetragenus chez le cobaye. On reconstruira aisément l'histoire de ces abcès à l'aide des sommaires placés en tête de chaque paragraphe de ce travail.

Nous nous bornerons à rappeler qu'en recherchant les conditions productrices et le rôle de chacun de ces facteurs, nous avons dû écarter, comme contraire aux faits observés par nous, l'intervention d'une force curative dirigeant tous les phénomènes de l'inflammation en vue de la conservation de l'individu. Tous les faits ont trouvé une explication simple dans les différents modes de réaction des tissus vivants qui sont en rapport avec le degré, la durée et la qualité de l'irritation; c'est-à-dire dans des lois indifférentes au sort de l'individu, comportant des chances favorables et des chances de mort. Cette explication est physiologique et non vitaliste.

Mais au terme de cette étude nous avons le devoir d'indiquer dans quelle mesure nos conclusions se rapportent à la question générale de l'inflammation, et d'exprimer ce que nous entendons par inflammation.

En vérité, il nous semble que la valeur de ce mot a été gâtée par les transformations successives de son acception. Il est compris différemment par les anatomo-pathologistes, par les expérimentateurs et par les cliniciens.

L'acception anatomo-pathologique qui s'applique à toutes

les hyperplasies et néoplasies accompagnées de diapédèse et éventuellement de nécrose, et distinctes des tumeurs, est évidemment trop générale et trop vague, et laisse peu de choses en pathologie en dehors de l'inflammation.

Si on se place au point de vue étiologique et expérimental, comme l'a fait si nettement M. Metchnikoff, on appellera inflammation le processus qui s'établit dans un tissu au sein duquel a pénétré un corps étranger, solide ou liquide peu diffusible, qui demeure en place. C'est précisément un tel processus que nous avons étudié dans notre travail, et nous devons reconnaître que le schéma que nous en avons donné s'applique à une série d'affections locales déterminées par les agents les plus variés, depuis le fragment de moelle de sureau de M. Marchand, et la térébenthine de M. Grawitz jusqu'au bacille tuberculeux. Mais, d'une part, les processus manifestement inflammatoires développés par l'introduction d'un liquide très diffusible et immédiatement résorbé, comme la péritonite que M. Ranvier provoque à l'aide de solutions faibles de nitrate d'argent, n'entreraient pas dans la définition; et d'autre part, lorsqu'on connaîtra les agents pathogènes du carcinome et du sarcome, qui provoquent une réaction différente de celle des agents pyogènes, on serait amené à élargir la formule d'évolution de la maladie locale. Et ainsi, de toutes manières, la signification donnée au processus inflammatoire ne correspondrait plus au langage usuel.

Peut-être vaudrait-il mieux s'en tenir à la terminologie de Cohnheim, et appeler inflammation la diapédèse des grands leucocytes. Cette acception correspondrait assez bien à la notion clinique et traditionnelle et aux indications thérapeutiques précises qu'elle comporte.

EXPLICATION DES PLANCHES IX ET X

Fig. 1. — Gross. $\frac{32}{1}$ Durcissement par le bichlorure de mercure; coloration par safranine et acide picrique. (M. Karmanski.)

Coupe d'un abcès obtenu par inoculation avec la lancette chez un souris blanche. L'abcès, au 6e jour, est ouvert à l'extérieur. Ses parois sont consti-

tuées par un tissu de granulation à cellules épithélioïdes et phagocytaires. Le pus contient des cocci en partie libres, en partie inclus dans les leucocytes. Des bords de l'ouverture, une couche épidermique de nouvelle formation descend vers le fond de l'abcès. Le tissu conjonctif sous-cutané, en dehors des parois de l'abcès, est légèrement œdémateux et renferme un grand nombre de cellules basophiles d'Ehrlich.

Fig. 2. — Gross. $\frac{600}{1}$ Durcissement par liqueur de Flemming. Coloration par la safranine et l'acide picrique. (M. Karmanski.)

Injection sous-cutanée d'une culture très active de M. tetragenus, chez un cobaye. 6e heure.

Coupe comprenant le pannicule adipeux Ad, et une partie du fascia superficialis sous-jacent FS. où a été poussée l'injection.

En Ad, dilatation vasculaire et diapédèse; cellules conjonctives riches en chromatine et en voie de division.

Cad, cellule adipeuse. Cd. cellule conjonctive en voie de division par un plan de segmentation équatorial. Cd' cellule divisée. — V, vaisseau très dilaté, renfermant beaucoup de leucocytes; sur la paroi, groupes de cellules endothéliales à noyaux hypertrophiés.

En FS., le tissu est nécrosé. Tetr, capsules tétragéniques, uniformément colorées en rouge; les cocci ne sont pas visibles. Cv, cellule conjonctive à protoplasma vacuolaire et à noyau parsemé de granules colorés. Cn, cellules conjonctives nécrosées, et à divers degrés d'altération; le noyau se décolore graduellement; le protoplasma devient très pâle et renferme quelques granulations graisseuses. — Ln, leucocytes nécrosés.

Fig. 3. — Gross. $\frac{600}{1}$ Durcissement par bichlorure de mercure. Coloration par safranine et acide picrique. (M. Karmanski.)

Cobaye; coupe de la paroi d'un abcès au 3e jour.

Ad., panniculo adipeux. Lad., lobule adipeux. Art., section d'une artériole; les cellules endothéliales et de la tunique adventice sont tuméfiées et manifestement multipliées. — Cd, cellule conjonctive en voie de division. Cr, petites cellules rondes à noyau sphérique et vésiculeux fortement coloré. Tetr, M. tetragenus. Tnf, Tissu conjonctif de nouvelle formation, enveloppant la collection purulente. Cf, cellules conjonctives fibroblastiques. Lm, leucocytes multinucléés.

P, zone limitante de la collection purulente. Les leucocytes multinucléés et les micro-organismes sont très nombreux: les fibres conjonctives sont dissociées; les cellules conjonctives présentent des indices de dégénération progressive à mesure qu'on se rapproche de l'abcès, qui n'ont pas été suffisamment rendus dans le dessin.

Fig. 4. = Gross. $\frac{600}{1}$ Durcissement par liqueur de Flemming; coloration safranine et acide picrique. (M. Karmanski.)

Cobaye; coupe de la paroi d'un abcès au 6e jour.

Bc, bourgeon charnu, sillonné de nombreux vaisseaux V. Lm, leucocytes multinucléés. Tetr, capsules tétragéniques, Cph., cellule phagocytaire.

Zph, zone de la phagocytose. Cph., cellules épithélioïdes phagocytaires.

N, zone limitante de la collection purulente. Les cellules épithélioïdes Cph, et les cellules phagocytaires nécrosées Cphn, deviennent libres et présentent les signes d'une dégénérescence qui aboutit à la nécrose. Tetr, capsules tétragéniques libres. Cette zone renferme de nombreux leucocytes qui n'ont pas été représentés.

Fig. 5. — Pus d'un abcès au 2e jour. Gross. $\frac{1200}{1}$ Préparation sèche, coloration par safranine et acide picrique. (M. Duclert.)

(a). Leucocyte multinucléé renfermant deux capsules tétragéniques dont les cocci sont en voie de disparition.

(b). Leucocyte uninucléé, renfermant une capsule tétragénique dont les cocci sont bien colorés.

Fig. 6. — Éléments du pus, même grossissement, même mode de préparation (M. Duclert.)

a. Leucocyte nécrosé avec liquéfaction (2e jour); protoplasma pâle, déformé, sans contour distinct; noyaux très pâles et grisâtres que le dessin a représentés trop rouges.

b et *c*. Leucocytes nécrosés avec coagulation (8e jour); protoplasma opaque, à contour net et sphérique; en *b*, pas de noyaux apparents; en *c*, noyaux mal distincts, sombres, que le dessin a représentés trop rouges.

Fig. 7. — Éléments du pus au 6e jour, même grossissement, même mode de préparation. (M. Duclert.)

a et *b*. Deux cellules phagocytaires de grandes dimensions. Le protoplasma est bourré de nombreuses capsules dont les unes renferment des cocci à divers degrés de dégénération et dont les autres sont vides. Le noyau ovalaire est refoulé à la périphérie; en *a*, il renferme une capsule.

Fig. 8. — Cellules géantes de la paroi bourgeonnante d'un abcès ouvert à l'extérieur. (12e jour.)

Gross. $\frac{1200}{1}$ Flemming, safranine, acide picrique. (M. Duclert.)

a. La cellule renferme plusieurs noyaux, les uns très riches en chromatine, les autres pâles, en voie de dégénérescence. Elle renferme aussi de nombreuses capsules dont les cocci sont parfois en dégénérescence. Sur quelques points de la périphérie le protoplasma n'a plus de contour distinct et tend à se fluidifier.

b. La cellule renferme 3 noyaux riches en chromatine, un noyau pâlissant, 3 leucocytes multinucléés, et de nombreuses capsules tétragéniques.

II

DE L'IMMUNITÉ CONTRE LE CHOLÉRA

CONFÉRÉE PAR LE LAIT DE CHÈVRES VACCINÉES

Par M. N. **KETSCHER** (de Saint-Pétersbourg)

(TRAVAIL DU LABORATOIRE DE M. LE PROFESSEUR STRAUS)

Après les recherches de Behring et Kitasato qui ont établi les propriétés vaccinantes du sérum du sang des animaux immunisés contre la diphtérie et le tétanos, un grand nombre d'auteurs ont pu confirmer le même fait pour d'autres infections. Ces recherches ont eu pour résultat d'attirer l'attention sur les autres liquides de l'organisme, liquides physiologiques ou pathologiques. Il a été ainsi démontré que chez les animaux immunisés, l'urine, les exsudats et transsudats, les collections purulentes possédaient la propriété de conférer l'immunité à d'autres animaux. Parmi les liquides physiologiques, le lait ne fut examiné qu'en dernier lieu, et c'est l'année passée qu'Ehrlich [1], le premier, entreprit avec ce liquide une série de recherches. Il inoculait des souris avec des toxalbumines végétales telles que la ricine, l'abrine ou la robine, ou avec le poison du tétanos, et faisait ensuite nourrir, par des souris laitières immunisées, les petits des souris non immunisées, et inversement. Ces expériences ont montré que les petits des souris non immunisées, mais allaitées par des souris immunisées, avaient acquis un certain degré d'immu-

1. *Ueber Immunität durch Vererbung und Säugung.* in *Zeitschr. f. Hyg. und Infectionskrankh.*, 1892.

nité qui atteignait son maximum vers la fin de la période d'allaitement, c'est-à-dire vers la fin de la troisième semaine. Par contre, les petits des souris immunisées mais allaités par des souris non immunisées avaient perdu une grande partie de l'immunité naturelle avec laquelle ils sont venus au monde.

Il a été ainsi établi que le lait, tout comme les autres liquides de l'organisme, était capable de conférer l'immunité aux animaux. Cette immunité, du moins pour ce qui est du tétanos, était acquise très rapidement, déjà au bout de vingt-quatre heures et arrivait en peu de temps à un degré très appréciable. Ainsi 8 à 10 jours d'allaitement suffisaient pour conférer à l'animal nouveau-né une immunité telle contre le tétanos, qu'il pouvait supporter sans danger des doses 1 200 fois supérieures à la dose mortelle. Ehrlich a donc démontré, par cette série de recherches, que l'immunité pouvait être transmise aux nourrissons, c'est-à-dire à des jeunes animaux allaités directement par la femelle immunisée. Dans un autre travail fait en commun avec Brieger, Ehrlich[1] s'est demandé si le lait ne pouvait pas aussi conférer l'immunité à des animaux adultes. A cet effet ces auteurs ont immunisé contre le tétanos une chèvre pleine à l'aide d'un mélange composé d'extrait aqueux de thymus[2] et de cultures de tétanos sur bouillon. Après une préparation de cinq semaines, le lait de la chèvre était injecté dans le péritoine de souris auxquelles on introduisait sous la peau une écharde contenant des spores du bacille tétanique. Les résultats de ces expériences ont montré que 0,10 cc. de lait injecté dans le péritoine à la souris suffisaient pour rendre l'animal réfractaire à l'infection tétanique. De plus, le tétanos ne se déclarait pas chez la souris, quand le lait lui était injecté six heures après le placement de l'écharde tétanifère. Si on nourrissait des souris adultes avec du lait de chèvre immu-

1. *Ueber Uebertragung von Immunität durch Milch.* (*Deut. med. Wochensch.*, 1892, n° 18.)

2. Pour ce procédé v. le travail de Brieger, Kitasato et Wassermann : *Ueber Immunität und Giftfestigung.* (*Zeitschr. f. Hyg. und Infectionskrankh.*. 1892, xii.)

nisée, on ne leur conférait pas l'immunité, phénomène qui d'après les auteurs tiendrait à ce que les souris supportent mal le lait de chèvre.

Ces expériences montraient donc que le lait pouvait conférer l'immunité à des animaux adultes à la condition de n'être pas ingéré, mais injecté dans la cavité péritonéale. Brieger et Ehrlich ont pu encore établir que le sérum du lait possède les mêmes propriétés immunisantes que le lait lui-même, et que les propriétés vaccinantes du sérum pouvaient être accrues artificiellement par l'évaporation du liquide dans le vide. 0,2 cc. de sérum ainsi épaissi par l'évaporation dans le vide, suffisaient pour conférer en injection péritonéale l'immunité à la souris, qui pouvait alors supporter une dose quarante-huit fois supérieure à la dose mortelle.

Les mêmes résultats furent obtenus par Brieger et Ehrlich dans l'immunisation contre la fièvre typhoïde.

Dans mes recherches personnelles j'ai voulu élucider la question de savoir si le lait pouvait ou non conférer l'immunité contre le choléra. Les résultats de ces recherches ont déjà été brièvement communiqués par M. Gamaleïa à la Société de biologie (séance du 29 octobre 1892) et par M. Chauveau à l'Académie des sciences (séance du 31 octobre 1892). Je saisis ici l'occasion pour remercier M. Gamaleïa et M. Chauveau de leur obligeance.

Mes expériences ont été faites sur deux chèvres laitières immunisées par l'injection sous-cutanée, intra-péritonéale et intra-veineuse de cultures cholériques très virulentes sur gélose et bouillon, cultures provenant de Massaouah[1]. Les injections sous-cutanées étaient faites principalement au niveau des parties latérales du thorax et sur l'abdomen; les injections intra-péritonéales au niveau des parties postéro-inférieures du ventre, près des mamelles. Enfin les injections intra-veineuses étaient pratiquées dans la veine de l'oreille. Les injections sous-cutanées étaient toujours suivies de la for-

1. Deux cultures sur agar de ce choléra me furent envoyées par le prof. Vincenzi que je prie ici d'agréer l'expression de ma gratitude.



mation, au point d'inoculation, d'une tuméfaction douloureuse tenant à l'œdème du tissu conjonctif sous-cutané; si la dose de culture qu'on injectait était forte, l'œdème dépassait les parties latérales du tronc et envahissait les parties latérales de la poitrine et du ventre où il persistait pendant plusieurs jours. L'injection intra-veineuse présentait encore des inconvénients plus graves tenant : 1° à l'impossibilité de répéter fréquemment les injections en l'absence d'un nombre suffisant de veines appropriées; 2° à l'impossibilité d'injecter de fortes doses de culture et, 3° à ce que les animaux supportaient très mal les injections.

Il résulte notamment des expériences de Werigo [1] et de celles que j'ai faites sur des lapins, que les injections intra-veineuses provoquent une coagulation du sang, principalement dans le système de la veine porte et dans le cœur.

Ce sont donc des inconvénients sérieux que présente la méthode d'immunisation par la voie sanguine. Comme exemple, je puis citer ma première chèvre qui une fois, après l'injection intra-veineuse de 5 cc. de culture, tomba sans connaissance et ne revint qu'au bout de 2 à 3 minutes. Quant aux injections intra-péritonéales, elles sont relativement bien supportées et permettent d'introduire en une seule fois de fortes quantités de cultures. Avec ces injections, l'abdomen de l'animal devient douloureux, tendu, et quelquefois on y constate même de la fluctuation.

Chaque injection, abstraction faite de la voie d'inoculation, provoquait chez la chèvre, à côté des phénomènes locaux qui viennent d'être signalés, des phénomènes généraux caractérisés par des malaises, de l'inappétence et de la fièvre. Cet état persistait 1 ou 2 jours suivant la quantité de cultures injectées, et disparaissait ensuite progressivement. Quant à la sécrétion lactée, les injections les diminuaient notablement ou même les supprimaient complètement pour un ou deux jours.

1. Les globules blancs comme protecteurs du sang. *Annales de l'Institut Pasteur*, 1892, n° 7.

Les quantités de cultures injectées à trois chèvres étaient les suivantes :

CHÈVRE n° 1.

21	*août*	1/2	centimètre	cube	de culture	sur agar sous la peau.
24	—	1	—	—	—	—
27	—	1	—	—	—	—
31	—	1	—	—	—	—
2	*septembre*	1/4	—	—	—	—
4	—	1/4	—	—	—	dans le péritoine.
8	—	5	—	—	—	sous la peau.
15	—	6	—	—	—	—
17	—	1/4	—	—	—	dans le péritoine.
23	—	5	—	—	—	dans le péritoine.
27	—	1/4	—	—	—	dans la veine.
30	—	5	—	—	—	—
5	*octobre*	4	—	—	—	sous la peau.
9	—	3	—	—	—	dans la veine.

On a donc injecté en tout 37,1 cc., dont 19,9 sous la peau, 7,8 dans le péritoine et 3,5 dans la veine.

CHÈVRE n° 2.

14	*octobre*	1	centimètre	cube	de culture	sur bouillon sous la peau.
15	—	1	—	—	—	dans le péritoine.
17	—	19	—	—	—	sous la peau.
20	—	4	—	—	—	—
22	—	20	—	—	—	—
26	—	7	—	—	—	—
1er	*novembre*	5	—	—	—	—
4	—	5	—	—	—	—
6	—	9	—	—	—	—
9	—	15	—	—	—	—
12	—	25 cc. de cult. s. bouil. chauffée à 55° pend. 1 h. sous la peau.				
15	—	30	—	—	—	—
24	*décembre*	5,4 cc. de cult. virulentes sur bouillon sous la peau.				
29	—	2,5	—	—	—	dans le péritoine.
31	—	5	—	—	—	—
4	*janvier*	8	—	—	—	—
9	—	15	—	—	—	—
14	—	25	—	—	—	—
25	—	30	—	—	-	—

5 *février*	33 cc. de cult.	virulentes	sur bouillon	dans le péritoine.	
22 —	40	—	—	—	—
29 *mars*	50	—	—	—	—
6 *avril*	85	—	—	—	—

La seconde chèvre a donc reçu en tout 439,9 cc. de culture sur bouillon dont 145,4 cc. sous la peau (en comptant les 55 cc. chauffés pendant une heure à 55°), et 294,5 cc. dans le péritoine.

Le lait était recueilli, autant que possible, stérile. Les vases dans lesquels on le recueillait, le pis de la chèvre et les mains de la personne qui trayait étaient préalablement désinfectés.

Après avoir établi par une série d'expériences que le lait de chèvre ordinaire ne confère pas, en injection intra-péritonéale, d'immunité aux cobayes, j'ai commencé les expériences avec le lait des chèvres, suffisamment préparées.

Le lait était injecté dans le péritoine des cobayes à la dose de 1 à 10 cc.; 24 heures après, on injectait à ces cobayes, de même qu'à des cobayes témoins, une dose mortelle de culture sur agar de choléra de Massaouah, émulsionnée dans du bouillon (1/2 cc. de cette émulsion était à peu près égal à 1 cc. de culture sur bouillon). Les cobayes qui avaient reçu préalablement une injection de lait, restaient bien portants, tandis que les cobayes témoins succombaient, les premiers 6 à 10 heures après l'inoculation du virus.

Comme dans ces expériences les cultures et le lait étaient injectés dans le même endroit, on pouvait supposer que la survie des animaux était due à l'action directe du lait sur les cultures, et non pas sur l'organisme du cobaye. Aussi, dans une autre série d'expériences, avons-nous modifié les conditions d'inoculation en injectant les cultures cholériques dans un autre endroit que le lait, notamment dans les muscles des extrémités postérieures. Ce mode d'infection a donné des résultats identiques aux précédents : les cobayes préparés par le lait restaient vivants; les témoins succombaient 6 à 10 heures après l'infection.

L'immunité en question se manifestait immédiatement après l'injection de lait dans le péritoine, comme le prouvaient les expériences où les cobayes restaient vivants après

l'injection simultanée des cultures dans les muscles et de lait dans le péritoine.

Il est évident que l'importance du lait des animaux immunisés serait encore plus grande en thérapeutique, si l'immunité eût pu être conférée par l'ingestion seule de ce liquide. On aurait pu alors utiliser ce lait pour immuniser les individus contre le choléra. Les expériences faites dans cette direction avec le virus tétanique, par Ehrlich et Brieger, étaient peu encourageantes. Comme nous l'avons déjà dit plus haut, ces auteurs sont arrivés à immuniser de cette façon des animaux nouveau-nés sans parvenir à conférer, par la même voie, l'immunité à des souris adultes. Mais pour le choléra, les conditions n'étaient plus les mêmes. En effet, les voies d'infection naturelle par le choléra ne sont pas les mêmes que pour le tétanos, puisque c'est par le tube digestif que l'homme contracte le choléra. D'un autre côté, il a été établi qu'on pouvait immuniser les animaux en leur faisant ingérer des cultures cholériques. Ces deux faits me permettaient donc de compter sur des résultats positifs en alimentant les cobayes avec le lait de chèvre immunisée.

Dans cette nouvelle série d'expériences, les cobayes furent nourris avec du lait de chèvre immunisée, lait qu'ils prenaient à leurs repas ou qui leur était introduit dans l'estomac avec une sonde. Au bout de quelques jours, les cobayes préparés de cette façon recevaient dans les muscles une dose mortelle de culture. Tous ces animaux ont succombé en même temps que les cobayes témoins. Les substances immunisantes du lait paraissaient donc se détruire sous l'influence du suc gastrique. Pour voir si cette destruction ne tenait pas à l'acidité du suc gastrique, j'ai neutralisé ce dernier dans une autre série d'expériences, par une solution de bicarbonate de soude à 5 p. 100 introduite soit quelques minutes avant le lait, soit en même temps que ce dernier. Les résultats ne furent pas modifiés : les cobayes préparés mouraient aussi vite que les cobayes témoins. Un seul cobaye a survécu : il a reçu en 2 fois 12 cc. de solution de bicarbonate de soude à 5 p. 100, puis 25 cc. de lait ; inoculé le lendemain par l'injection intra-péritonéale d'une émulsion de cultures cholériques sur agar, il supporta

l'infection sans présenter de phénomènes morbides. Bien entendu, ce seul succès ne permet de tirer aucune conclusion en face d'une série d'insuccès arrivés dans des conditions identiques.

Ces expériences montrent donc que, même après la neutralisation du suc gastrique, ce dernier détruit encore les substances immunisantes du lait.

Klemperer[1] a du reste trouvé que les substances immunisantes des cultures chauffées, sont aussi en partie détruites par le suc gastrique neutralisé, puisque, pour immuniser des cobayes par la voie stomacale, on était obligé d'employer des doses trois fois plus fortes que par la voie sous-cutanée. Peut-être serait-il possible de conférer l'immunité à des cobayes en leur introduisant dans l'estomac, soit de grandes quantités de lait, soit de petites quantités d'un lait très actif.

Malheureusement, des circonstances indépendantes de ma volonté m'ont empêché d'entreprendre une nouvelle série d'expériences dans la direction que je viens d'indiquer.

Après avoir démontré les propriétés immunisantes du lait, j'ai essayé de voir si ce liquide pouvait combattre l'infection établie, autrement dit, s'il possédait des propriétés curatives. Si l'on se rapporte aux travaux faits sur les propriétés curatives du sérum du sang, on ne devait guère s'attendre à trouver au lait des propriétés curatives aussi accusées que les propriétés immunisantes. Il résulte en effet des travaux de Behring[2] que pour combattre le tétanos au moment de l'apparition des premiers symptômes il faut une dose de sérum 1000 fois supérieure à la dose immunisante; quelques heures plus tard la dose doit déjà être de 10 000, et au bout de 12 heures 100 000 fois supérieure à la dose immunisante. C'est aussi le résultat auquel est arrivé Kitasato[3]. Roux et Vaillard[4] ont même trouvé que les doses de sérum qui viennent d'être indiquées sont encore impuissantes pour

1. *Weitere Untersuchungen über Schutzimpfung des Menchensgen asiatische Cholera*. Berlin. *Klin. Wochenschr.*, 1892, n° 50.
2. *Die Blutserumtherapie*, II, 1892.
3. *Heilversuche an Tetanusz Kranken Thieren. Zeitschr. f. Hyg.*, 1892, XII, Hft 3.
4. Contribution à l'étude du tétanos. *Ann. de l'Inst. Pasteur*, 1893, n° 2.

combattre efficacement le tétanos après la période d'incubation. Ces auteurs pensent notamment que lorsque les toxines tétaniques ont eu le temps d'agir sur les cellules de l'organisme, les antitoxines du sérum ne peuvent plus rien faire.

Quant au choléra, Lazarus[1], qui a étudié sous ce rapport le sérum des individus ayant eu le choléra, a trouvé que si 0,0001 cc. de sérum en injection péritonéale suffit pour conférer l'immunité, il faut des doses bien supérieures pour traiter le choléra, quand même le traitement est commencé avant l'apparition des symptômes, c'est-à-dire une heure environ après l'infection.

Mais une fois que la température est tombée, il est impossible de sauver l'animal, même avec des doses 100 ou 200 000 fois supérieures à la dose vaccinante. Aussi cet auteur est-il d'avis qu'il ne peut être question de traitement proprement dit, mais bien d'immunisation pendant la période d'incubation, et qu'il est impossible d'arrêter l'infection une fois que les modifications secondaires ont fait leur apparition.

Pour étudier le pouvoir curatif du lait, je faisais à des cobayes des injections intra-musculaires de doses mortelles de cultures cholériques sur agar, en émulsion, puis je les traitais, un temps variable après l'infection, par les injections intra-péritonéales à la dose de 5 cc. Dans ces conditions, on observait chez les cobayes traités quelques symptômes d'infection, comme par exemple un faible œdème de la cuisse inoculée. Mais ces symptômes disparaissaient définitivement dans un bref délai, et les cobayes restaient en vie. Par contre, les cobayes témoins périssaient invariablement. Le traitement ne réussissait pourtant que lorsqu'il était commencé peu de temps après l'infection, une heure après, par exemple. Mais une fois ce délai passé, les injections de lait restaient sans effet; de même quand le traitement était commencé après la chute de la température. Un seul cobaye, chez lequel le traitement fut commencé trois heures après l'infection, resta en vie. Ces expériences confirment donc celles de Lazarus sur le pouvoir curatif du sérum de sang,

1. *Ueber antitoxische Wirksamkeit des Blutserums Cholerageheilter*. (*Berlin klin. Wochenschr.*, 1892, nos 43 et 44.)

de sorte que je suis amené à accepter ses conclusions, à savoir qu'il s'agit dans ces conditions, non pas de traitement, mais d'immunisation pendant la période d'incubation, et à corriger dans ce sens les conclusions de ma communication préalable.

Dans une autre série d'expériences j'ai étudié l'influence qu'exerce une température élevée sur les propriétés immunisantes des cultures. Ces expériences m'ont montré qu'une courte ébullition détruisait complètement ces propriétés; ensuite, quand la culture était chauffée pendant 30 minutes à 70°, son pouvoir vaccinant se trouvait notablement diminué.

Après avoir établi que l'immunité contre le choléra pouvait être conférée par le lait, j'ai essayé de voir à quelle de ses parties le lait devait cette propriété. Comme je viens de le dire plus haut, Ehrlich et Brieger sont arrivés à conclure de leurs recherches sur le tétanos que les substances immunisantes du lait étaient contenues dans le sérum. Je pouvais donc m'attendre à trouver le même fait pour le lait des chèvres vaccinées contre le choléra. Pour étudier cette question, je précipitais la caséine du lait à l'aide de la présure et j'injectais ensuite le sérum filtré dans le péritoine des cobayes. Le lendemain les animaux étaient injectés dans les muscles avec la dose mortelle d'émulsion de cultures cholériques sur agar. Le résultat de ces expériences a été de montrer que le sérum du lait possédait les mêmes propriétés immunisantes que le lait lui-même.

D'après les recherches de Emmerich et Tsuboi[1], les substances immunisantes du sérum du sang, du moins dans la pneumonie et le rouget des porcs, seraient liées à l'albumine. Ces auteurs séparaient d'abord à l'aide de l'acide carbonique la globuline du sérum du sang des lapins immunisés; dans le sérum débarrassé de sa globuline, ils précipitaient ensuite l'albumine à l'aide de l'alcool. Les expériences faites alors avec la solution de l'albumine dans un alcali faible (solution faible de soude caustique à 0,03 à 0,07 p. 100) leur ont montré que cette albumine possédait des propriétés vaccinantes qui faisaient défaut dans une solution analogue de globuline.

1. *Die Natur der Schutz-und Heilsubstanz des Blutes.* Wiesbaden, 1892.

Aussi ces auteurs concluent-ils que les substances immunisantes du sérum du sang constituent une combinaison de toxines sécrétées par les bactéries (bactériotoxine) et de sérum-albumine du sang (immune-protéine), combinaisons qu'ils désignent sous le nom d'immune-toxine-protéine. On a fait à ces recherches une objection, à savoir que le fait de se précipiter avec l'alcool absolu ne démontre pas encore la nature albuminoïde de ces substances immunisantes, qui peuvent simplement être entraînées par le précipité d'albumine.

Quoi qu'il en soit, il m'a paru intéressant de voir si les substances immunisantes du lait étaient aussi précipitées avec l'albumine de ce liquide. Pour résoudre cette question je mélangeais le sérum du lait avec plusieurs fois son volume d'alcool à 95°. Le précipité d'albumine était ensuite, après filtration, lavé dans l'alcool ou l'éther, desséché à l'étuve et dissous finalement dans une solution de bicarbonate de soude à 1 p. 100 ou dans une solution de potasse caustique à 0,04 p. 100. Cette solution était ensuite injectée dans le péritoine de cobayes qui, 24 heures après, recevaient dans les muscles la dose mortelle de cultures cholériques. Tous les cobayes préparés de cette façon sont restés en vie, tandis que les cobayes témoins ont tous succombé. Ces expériences montraient donc que les substances immunisantes du lait étaient précipitées par l'alcool, tout comme les substances immunisantes du sérum du sang.

Si l'on se rapporte à ce qui a été écrit sur le sérum du sang, on est amené à penser que l'immunité conférée par le lait est basée sur la transmission directe des antitoxines. Mais une autre supposition est également possible. On peut notamment penser que les vibrions du choléra passent directement dans le lait et que ce sont eux qui, injectés avec le lait dans le péritoine, déterminent l'immunité. Ce passage du micro-organisme dans le lait a été démontré pour les bacilles de la tuberculose, la bactérie charbonneuse (Chambrelent et Moussous[1]), pour le staphylocoque (Karlinski[2]) et le

1. *Arch. de Bactériol.* Févr. 1884, cité d'après Pernice et Scagliosi.
2. *Centralb. f. Bacteriol.* 1889 et *Deut. med. Wochenschr.*, cité d'après Pernice et Scagliosi.

bacille de la fièvre typhoïde (Rademaker). L'année dernière Pernice et Scagliosi[1] ont entrepris toute une série d'expériences pour étudier le passage des bactéries dans le lait. Ces auteurs qui injectaient le staphylocoque doré dans la veine jugulaire de chiennes, et le b. anthracis, b. pyocyanique et b. subtilis sous la peau de cobayes, ont retrouvé leurs microbes dans le lait de ces animaux. Il était donc rationnel de penser que les bacilles du choléra pouvaient aussi passer dans le lait, s'y multiplier et conférer l'immunité quand il était injecté avec ce liquide. Certains faits plaidaient pourtant contre cette hypothèse, telle l'apparition instantanée de l'immunité après l'injection du lait. On sait notamment que dans la vaccination avec des cultures virulentes contenant des vibrions vivants, l'immunité n'apparaît qu'un certain temps après l'injection. De plus, mes expériences sur des cobayes m'ont montré que pour conférer l'immunité par ce procédé il est nécessaire d'introduire une dose non inférieure à la mortelle et que par conséquent une seule injection pouvait conférer non pas l'immunité, mais seulement la mort. Aussi, si une seule injection de lait confère l'immunité, celle-ci est-elle provoquée non pas par des bacilles cholériques vivants, mais par la transmission directe des antitoxines déjà formées.

Pour vérifier ce point, j'ai examiné le lait au point de vue de la présence des bacilles cholériques aussi bien par le procédé des cultures dans les cellules de Petri que par la voie d'examen microscopique. Pour faciliter l'examen microscopique du lait, je procédais de la façon suivante. Le lait restait pendant une heure dans l'étuve; puis on ensemençait une goutte de ce lait dans du bouillon qu'on laissait pendant vingt-quatre heures dans l'étuve, afin de donner aux vibrions le temps de se multiplier et rendre ainsi plus facile leur découverte sous le microscope. Malgré toutes ces précautions, l'examen microscopique donna des résultats négatifs. Résultats négatifs également avec les cultures dans les cellules de Petri : le lait ne contenait pas de vibrions cholériques. Dans

1. *Ueber die Ausscheidung der Bacterusien aus dem Organismus.* (*Deut. med. Wochenschr.*, 1892., n° 34.)

ces conditions on était obligé d'admettre que le lait, comme le sérum du sang, renfermait des antitoxines déjà formées et que c'était la transmission directe de ces antitoxines qui provoquait l'immunité.

On sait que les vibrions cholériques se développent très bien sur du sérum du sang antitoxique. Il en est de même du lait riche en antitoxines.

La proportion d'antitoxines du sérum du sang augmente avec chaque injection. Le même fait s'observe aussi dans une certaine mesure pour le lait. Il y a notamment cette différence que dans le lait les antitoxines persistent seulement plusieurs jours après chaque injection et que leur quantité va en diminuant pour augmenter rapidement à chaque nouvelle injection.

Il existe encore d'autres analogies entre le sérum du sang et le sérum du lait. S. Botkine[1] a trouvé que le sérum du sang des cholériques ayant succombé au stade urémique de cette infection ou se trouvant même au début de l'attaque cholérique, contenait une proportion considérable d'antitoxines et possédait des propriétés immunisantes. Injecté à la dose de 6 cc. dans la cavité péritonéale de cobayes, ce sérum permettait aux animaux de supporter des doses mortelles de cultures cholériques inoculées deux jours après l'injection de sérum. L'auteur en conclut que les antitoxines se forment dans l'organisme après la réaction qui survient à la fin du stade algide et que la mort qui survient malgré la formation des antitoxines est due aux lésions produites par un empoisonnement violent, bien que de courte durée, et antérieur à la formation des substances vaccinantes.

Après Botkine, Roux et Vaillard[2] ont montré qu'un individu peut succomber au tétanos bien que le sérum de son sang soit très riche en antitoxines au moment de la mort. Ces auteurs donnent à ce fait la même explication que Botkine.

Le même fait existe aussi pour le lait. Ma première chèvre a succombé le lendemain d'une injection intra-veineuse de

1. *Pathologie du choléra.* Société des médecins russes de Saint-Pétersbourg, séance du 8 octobre. *Vratch*, 1822, n° 43.
2. *Loc. cit.*

3 cc. d'une émulsion d'une culture cholérique de Massaouah sur agar. Pourtant son lait, pris peu de temps après la mort, possédait des propriétés vaccinantes très prononcées. Par conséquent, ici encore, les antitoxines s'étaient formées à une période où les toxines avaient déjà eu le temps d'attaquer les cellules et les tissus de l'organisme et d'y provoquer des lésions irréparables.

Tels étaient les résultats de mes expériences, lorsqu'en novembre un grand nombre de mes cobayes vaccinés avec le lait de la seconde chèvre et qui avaient bien supporté les injections de doses mortelles de cultures cholériques, ont commencé à dépérir pour succomber à une véritable cachexie 12, 20 ou 30 jours après les injections de cultures cholériques. Pour m'expliquer les causes de cette mort, je m'attachai en premier lieu à l'examen bactériologique du péritoine de ces animaux. Les recherches faites dans cette direction m'ont alors montré que la cavité péritonéale de ces cobayes contenait toujours des staphylocoques aureus et albus. Il fallait donc admettre que ces bactéries avaient pénétré dans le péritoine avec le lait; et en effet, le lait de mes chèvres ensemencé sur agar donna naissance à des colonies de staphylocoques. Pensant que le lait n'était peut-être pas recueilli d'une façon suffisamment stérile, j'ai refait les mêmes expériences en lavant le pis de la chèvre avec une solution phéniquée et en laissant tomber par terre les premières portions de lait, de façon à ne recevoir sur des tubes d'agar que les parties profondes du lait. Malgré ces précautions, le lait donnait toujours naissance à des colonies de staphylocoques. Il était par conséquent certain que le lait renfermait des staphylocoques. Mais d'où venaient-ils? Connaissant d'après les expériences de Pernice et Scagliosi que les staphylocoques injectés sous la peau peuvent passer dans le lait, je me suis demandé si, dans mes expériences, les staphylocoques ne venaient pas des cultures cholériques que j'injectais à mes chèvres. En ensemençant alors les cultures cholériques dans des cellules de Petri, j'ai pu me convaincre que les cultures étaient en effet souillées par des staphylocoques. Les staphylocoques

provenaient donc de mes cultures cholériques injectées dans le péritoine, et ont passé de là dans le lait. Mais la mort des cobayes vaccinés était-elle attribuable à ce micro-organisme? Pour répondre à cette question, j'injectais à des cobayes du lait de chèvre et les laissais sans les soumettre à des inoculations cholériques. Ces cobayes succombaient dans le même espace de temps que les cobayes vaccinés et soumis ensuite à des injections cholériques. Il était donc démontré que les cobayes succombaient non pas au choléra, mais à l'injection d'un lait contaminé.

Les cultures cholériques furent alors débarrassées des staphylocoques par le procédé de cultures dans des cellules de Petri. Mais malgré cela les staphylocoques n'ont pas disparu du lait qui en contient encore à présent, c'est-à-dire au bout de cinq mois. Ce fait de la persistance tenace des microbes dans le lait n'est pas du reste unique dans la littérature. Ainsi Nencki[1], qui a injecté des streptocoques pyogènes, streptococcus de la scarlatine et streptococcus de l'érysipèle dans les glandes mammaires des chèvres, a constaté que ces coccus restent vivants des mois entiers, tout en conservant leur virulence. Nocard[2] a remarqué que les bacilles du charbon, injectés dans les glandes mammaires des chèvres vaccinées contre l'anthrax, y restent vivants et virulents plus de deux mois, en passant dans le lait.

En résumant les faits que je viens d'exposer, j'arrive aux conclusions suivantes :

1° Le lait des chèvres vaccinées possède des propriétés immunisantes.

2° L'immunité conférée par le lait se manifeste immédiatement après l'incorporation de ce liquide.

3° L'immunisation par la voie stomacale ne réussit pas.

4° Le traitement par le lait n'est efficace que lorsqu'il est commencé très peu de temps après l'infection, au bout d'une

1. M. Nencki, *Recherches chimiques sur les microbes produisant l'inflammation des glandes mammaires des vaches et des chèvres laitières. Archives de sciences biologiques*, publiées par l'Institut Impérial de médecine expérimentale à Saint-Pétersbourg, 1891, t. I.

2. Cité d'après Roux. *De l'immunité. Annales de l'Institut Pasteur*, 1891.

heure environ, c'est-à-dire pendant la période d'incubation.

5° L'ébullition détruit les propriétés immunisantes du lait ; une température de 70° les affaiblit notablement.

6° Le sérum du lait possède les mêmes propriétés immunisantes que le lait lui-même.

7° Les substances immunisantes du lait sont précipitées par l'alcool.

8° Le lait ne renferme pas de vibrions cholériques ; par conséquent l'immunité que confère le lait est basée sur la transmission directe des antitoxines.

9° Les vibrions cholériques se développent très bien dans le lait des chèvres vaccinées.

10° La proportion d'antitoxines du lait augmente avec chaque injection ; dans l'intervalle de deux injections consécutives, cette proportion diminue et la diminution est d'autant plus marquée que le temps qui s'est écoulé depuis la dernière injection est plus long.

11° La chèvre peut succomber à une injection de cultures cholériques quand même son lait renferme une proportion considérable d'antitoxine.

Depuis la communication de mes recherches à la Société de biologie de Paris, deux travaux ont paru sur la même question, confirmant les résultats principaux de mes expériences. Le premier en date de ces travaux est celui de Klemperer[1]. Il a immunisé deux chèvres laitières par des injections intra-péritonéales de cultures cholériques sur bouillon ou agar, soit virulentes, soit chauffées pendant deux heures à 70°. Pour se rendre compte des propriétés vaccinantes du lait de ses chèvres, le liquide était injecté dans le péritoine des cobayes qui, vingt-quatre heures après, recevaient une injection intra-péritonéale de cultures cholériques. Ces expériences ont montré que 0,5 cc. de lait de la première chèvre suffisaient en injection intra-péritonéale pour rendre le cobaye réfractaire à l'infection cholérique. En comparant le pouvoir immunisant du lait de sa chèvre avec celui du lait de la mienne,

1. *Weitere Untersuchungen über Schutzimpfung des Menschen gegen asiatische Cholera.* (*Berlin. Klin. Wochenschr.*, 1892, n° 50.)

l'auteur arrive à conclure que le lait de sa chèvre avait un pouvoir immunisant au moins dix fois supérieur à celui du lait de la mienne [1]. Je me permettrai de mettre en doute cette affirmation. Dans mon travail je n'ai abordé que le côté pour ainsi dire qualitatif de la question et ne me suis pas attaché à déterminer la dose minima nécessaire à l'immunisation des cobayes. En admettant même que les doses rapportées dans mes expériences soient des doses minima, l'affirmation de M. Klemperer n'en reste pas moins inexacte. Si au lieu de se rapporter au compte rendu de la *Semaine médicale*, cet auteur eût lu mon travail *in extenso* dans les *Comptes rendus de la soc. de biol.*, il aurait vu que dans mes expériences la dose vaccinante minima était non pas de 5, mais de 1 cc. (Exp. III). Le pouvoir vaccinant du lait de sa chèvre ne serait donc que deux fois supérieur à celui du lait de la mienne. Mais, si l'on va au fond des choses, il est facile de voir que cette proportion est encore exagérée. En effet, ma première chèvre avait reçu en tout, comme on l'a vu plus haut, 37,1 cc. d'une émulsion de cultures virulentes sur agar. Comme d'après mes expériences comparatives 1 cc. de cette émulsion était au moins égal à 2 cc. de cultures sur bouillon, il s'ensuit que ma chèvre avait reçu une quantité de culture égale à 74,2 cc. de culture sur bouillon. Quant à la chèvre de Klemperer elle n'avait reçu au moment de la première expérience (15 septembre), époque où d'après cet auteur le lait de sa chèvre était dix fois plus vaccinant que celui de la mienne, — à cette époque, disons-nous, sa chèvre n'avait encore reçu que 67 cc. de cultures chauffées pendant deux heures à 70° et seulement 12 cc. de cultures virulentes sur bouillon. Comme les cultures chauffées sont 3 à 4 fois plus faibles que les cultures virulentes non chauffées, il s'ensuit que la chèvre de Klemperer avait reçu une quantité de cultures dont la viru-

1. En parlant de mon travail, Klemperer l'attribue, je ne sais pourquoi, à M. Gamaleïa. Des citations aussi inexactes rendent toute bibliographie complète presque impossible. Ainsi si on avait voulu chercher le travail de M. Gamaleïa sur ce sujet on n'aurait pu le trouver nulle part. Klemperer cite la *Semaine médicale* où a paru non pas mon travail, mais la communication faite en mon nom à la Société de biologie par M. Gamaleïa.

lence ne dépasse pas celle de 34 cc. de cultures virulentes. En comparant ces chiffres on voit donc que ma chèvre avait reçu au moins deux fois plus de cultures que la chèvre de Klemperer. En plus, ma chèvre a reçu ses cultures en six semaines et même en moins de temps, tandis que la chèvre de Klemperer a reçu les siennes presque en trois mois, ce qui n'est pas la même chose. On peut donc conclure de ce qui vient d'être dit que le lait de la chèvre de Klemperer était plus faible que le lait de ma chèvre, fait qui nous explique l'échec qu'a obtenu Klemperer dans ses tentatives de traiter l'infection cholérique de ses cobayes par le lait de sa chèvre. Ce qui diminue encore la valeur de ses expériences, c'est la méthode qu'il a choisie pour contrôler l'immunité de ses cobayes contre le choléra. En effet, en injectant les cultures cholériques au même endroit que le lait, l'auteur ne s'est pas mis à l'abri d'une objection, à savoir que les bons résultats qu'il obtenait étaient dus à l'action directe du lait sur les vibrions cholériques. Cette objection est d'autant plus valable que, comme j'ai pu m'en convaincre bien des fois, le lait peut rester dans la cavité péritonéale pendant vingt-quatre heures sans se résorber.

A côté des expériences sur des cobayes, Klemperer a fait encore une expérience sur un homme auquel il avait injecté sous la peau 5 cc. de lait. Partant de cette idée que le degré d'immunité d'un individu peut être jugé d'après les propriétés immunisantes du sérum de son sang, l'auteur fit une série d'expériences avec le sérum du sang de son individu vacciné avec le lait. Ces expériences ont montré que 0,25 cc. de sérum du sang de cet individu suffisaient pour conférer l'immunité à des cobayes. Mais comme l'auteur a oublié de déterminer le pouvoir immunisant du sang de son individu avant l'injection vaccinante de lait, les expériences en question ne sont pas décisives en l'espèce.

L'autre travail paru, après ma communication à la Société de biologie, est celui du docteur V. Popoff[1] fait sous la direc-

1. *La transmission de l'immunité contre le choléra par le lait des vaches vaccinées. Vratch*, 1893, n° 10.

tion de Gamaleïa au laboratoire du professeur Pasternatski, de Saint-Pétersbourg. L'auteur de ce travail vaccinait la vache par des injections sous-cutanées et intra-péritonéales de cultures très virulentes du choléra de Saint-Pétersbourg dont un demi-cc. suffisait pour provoquer la mort d'un cobaye. L'auteur a injecté en tout 269 cc. de cultures en vingt et une fois avec la dose supérieure de 65 cc. Le lait de vache ne renfermait pas de vibrions cholériques et conférait l'immunité aux cobayes à la dose de 2 à 10 cc. en injection intra-péritonéale, et à des chiens à la dose de 100 à 200 cc. en injection intra-veineuse. L'auteur a de plus constaté que les substances immunisantes du lait passent dans le sérum de ce liquide et sont détruites par l'ébullition.

En terminant ce travail je tiens à remercier vivement M. le professeur Straus de ses indications et conseils précieux pendant le temps que j'ai passé à son laboratoire. J'exprime également ma reconnaissance à M. Gamaleïa de m'avoir indiqué le sujet de ce travail et aidé de ses conseils pendant son exécution.

Voici, à titre d'exemple, quelques-unes de mes expériences.

Expérience I. — Le 2 octobre on injecte à trois cobayes dans le péritoine 10, 5 et 2 cc. de lait de la chèvre vaccinée n° 1. Le 3 octobre on inocule ces cobayes ainsi qu'un cobaye témoin avec un demi-cc. de cultures cholériques injectées dans le péritoine. Le cobaye témoin meurt au bout de quelques heures, tandis que les trois premiers restent bien portants.

Expérience II. — Le 4 octobre on injecte 1 cc. de lait dans le péritoine d'un nouveau cobaye. Le lendemain on lui injecte, de même qu'à un nouveau témoin, un demi-cc. de cultures cholériques. Le témoin succombe, le cobaye vacciné reste bien portant.

Expérience III. — Le 9 octobre on introduit dans le péritoine d'un cobaye 5 cc. de lait. Le 10, on lui inocule dans la cuisse, de même qu'à un cobaye témoin, un demi-cc. de cultures cholériques. Le témoin succombe, le cobaye vacciné survit.

Expérience IV. — Le 10 octobre on injecte dans le péritoine d'un cobaye 6 cc. de lait. Le lendemain on lui injecte dans les muscles, de

même qu'à un cobaye témoin, une dose mortelle de cultures cholériques. Le lendemain de cette injection, le cobaye témoin est trouvé mort, le cobaye vacciné bien portant.

Expérience V. — Le 19 octobre deux cobayes reçoivent chacun dans les muscles de la cuisse un demi-cc. de cultures cholériques. L'un d'eux, traité ensuite par l'injection de 5 cc. de lait de la chèvre vaccinée n° 2, survit à l'infection, tandis que l'autre succombe.

Expérience VI. — Deux cobayes reçoivent le 26 octobre une injection intramusculaire de cultures cholériques. L'un reçoit immédiatement 5 cc. de lait dans le péritoine et survit; l'autre succombe.

Expérience VII. — Le 24 octobre deux cobayes reçoivent chacun une injection intra-musculaire d'un demi-cc. de cultures cholériques. L'un reçoit aussitôt après 5 cc. de lait dans la veine jugulaire, et succombe au bout de deux jours; l'autre cobaye meurt en vingt-quatre heures.

Expérience VIII. — Le 26 octobre on fait à un cobaye une injection de 5 cc. de lait dans la veine jugulaire, et immédiatement après on lui fait, de même qu'à un cobaye témoin, une injection intra-musculaire de cultures cholériques à la dose d'un demi-cc. Le cobaye témoin meurt en vingt-quatre heures, le cobaye vacciné au bout de deux jours.

Expérience IX. — Le 5 octobre on introduit dans l'estomac d'un cobaye 10 cc. de lait et le lendemain 15. Le 7 octobre on lui injecte, de même qu'à un cobaye témoin, un demi-cc. de cultures cholériques. Le cobaye qui avait reçu le lait meurt dans la soirée, mais un peu plus tard que le cobaye témoin.

Expérience X. — Le 9 octobre, un cobaye reçoit dans l'estomac 15 cc. d'une solution de bicarbonate de soude à 5 p. 100, puis 17 cc. de lait. Le lendemain on lui introduit par la même voie 8 cc. de la solution de bicarbonate de soude et 11 cc. de lait. Le 11 octobre on lui fait, ainsi qu'à un cobaye témoin, une injection d'un demi-cc. de cultures cholériques. Le lendemain, le cobaye témoin est trouvé mort; le cobaye qui avait reçu du lait est malade et meurt quelques heures après.

Expérience XI. — Le 2 octobre un cobaye reçoit dans l'estomac 6 cc. d'une solution de bicarbonate de soude à 5 p. 100, et près de 8 cc. de lait. Le lendemain on lui injecte de nouveau 6 cc. de solution alcaline et 17 cc. de lait. Le 4 octobre on lui injecte dans le péritoine, de même qu'à un cobaye témoin, un demi-cc. de cultures cholériques. Le témoin succombe, tandis que le cobaye vacciné reste en vie.

Expérience XII. — Le 5 octobre deux cobayes sont inoculés avec un demi-cc. de cultures cholériques chacun, qu'ils reçoivent dans le péritoine. Une heure plus tard, un d'eux reçoit dans le péritoine 5 cc. de lait, et reste indemne, tandis que le cobaye témoin meurt sept heures après l'infection.

Expérience XIII. — Le 6 octobre quatre cobayes sont inoculés chacun avec un demi-cc. de cultures cholériques. Trois reçoivent ensuite dans le péritoine, chacun 5 cc. de lait : un trois heures, un autre quatre heures, le troisième six heures après l'infection. Le lendemain les deux derniers et le cobaye témoin sont trouvés morts; mais le premier cobaye, celui qui a reçu l'injection intra-péritonéale de lait trois heures après l'infection, reste en vie.

Expérience XIV. — Le 16 novembre deux cobayes reçoivent chacun dans les muscles un demi-cc. de cultures cholériques. L'un reçoit au bout de quatre heures, quand la température est déjà tombée au-dessous de la normale, 4 cc. de lait dans le péritoine. Le lendemain les deux cobayes sont trouvés morts.

Expérience XV. — Le 4 octobre on fait à trois cobayes une injection intra-péritonéale de lait de 5 cc. chacun. Pour le premier cobaye, le lait a été auparavant chauffé pendant trente minutes à 70°; le lait du second a été porté à l'ébullition; enfin le lait du troisième n'avait subi aucune manipulation. Le 5 octobre, au matin, les trois cobayes et un cobaye témoin sont inoculés dans le péritoine avec un demi-cc. de cultures cholériques chacun. Le même jour, vers 5 heures du soir, le cobaye témoin et le cobaye dont le lait a été bouilli, se trouvent à l'agonie; le cobaye qui avait reçu du lait chauffé préalablement à 70° est malade; le cobaye auquel on avait injecté du lait non chauffé est indemne. Le cobaye témoin meurt dans la soirée, et les deux autres pendant la nuit. Seul le cobaye qui avait été vacciné avec du lait non chauffé reste vivant.

Expérience XVI. — Le 6 octobre un cobaye reçoit 5 cc. de sérum du lait dans le péritoine. Le lendemain on lui fait, de même qu'à un cobaye témoin, une injection intra-péritonéale d'un demi-cc. de cultures cholériques. Le cobaye témoin meurt dans la soirée et le cobaye vacciné reste en vie.

Expérience XVII. — Le 27 octobre deux cobayes reçoivent chacun dans les muscles un demi-cc. de cultures cholériques. L'un reçoit, immédiatement après l'infection, 4 cc. de sérum dans le péritoine, et reste en vie. Le cobaye témoin succombe.

Expérience XVIII. — Le 2 novembre un cobaye reçoit une injection intra-péritonéale de 5 cc. de sérum du lait. Le 3, on lui injecte, de même qu'à un cobaye témoin, un demi-cc. de cultures cholériques dans les muscles. Le cobaye témoin meurt, tandis que le cobaye vacciné reste en vie.

Expérience XIX. — Le 30 octobre un cobaye reçoit dans le péritoine 5 cc. d'une solution d'albumine du lait dans un alcali faible. Le lendemain on lui fait, ainsi qu'à un cobaye témoin, une injection intra-musculaire d'un demi-cc. de cultures cholériques. Le cobaye témoin succombe, tandis que le cobaye vacciné reste en vie.

Expérience XX. — Le 26 octobre deux cobayes reçoivent chacun une injection intra-musculaire d'un demi-cc. de cultures cholériques. Un d'eux reçoit le lendemain 6 cc. de lait dans le péritoine. Le cobaye témoin meurt en vingt-quatre heures, et le cobaye vacciné au bout de 20 jours.

Expérience XXI. — Le 19 janvier un cobaye est vacciné avec 1 cc. de lait. Le lendemain il reçoit, de même qu'un cobaye témoin, un demi-cc. de cultures cholériques. Le cobaye témoin succombe en moins de vingt-quatre heures, le cobaye vacciné au bout de 10 jours.

Expérience XXII. — Le 19 novembre un cobaye reçoit 5 cc. de lait dans le péritoine. Au bout de 16 jours on le trouve mort.

Expérience XXIII. — Le 23 novembre un cobaye reçoit une injection intra-péritonéale de 5 cc. de lait et succombe au bout de 21 jours.

Expérience XXIV. — Le 4 décembre un cobaye reçoit dans le péritoine 5 cc. de lait contenant un demi-cc. p. 100 d'acide phénique. Au bout de 27 jours on le trouve mort.

III

ACTION
DE LA LUMIÈRE SUR LE BACILLE DIPHTÉRIQUE

Par M. le Dr LEDOUX-LEBARD
Chef du laboratoire de la clinique des Enfants malades.

La lumière exerce en général une action nuisible sur les microbes; elle diminue leur vitalité ou les tue, et par là devient un agent prophylactique puissant contre le développement des maladies infectieuses. Le bacille diphtérique n'échappe pas à cette règle. MM. d'Espine et Marignac[1] ont constaté que les cultures sur sérum que l'on conserve « sans précaution particulière dans une armoire vitrée perdent leur activité assez rapidement ». MM. Roux et Yersin[1] ont montré qu'un bouillon de culture de diphtérie peut garder sa virulence pendant treize mois, dans des tubes clos et à l'obscurité. Ils ont observé que dans une fausse membrane exposée au soleil, à l'air et à la pluie, pendant les mois d'avril et de mai 1890, les bacilles étaient morts, alors qu'une autre fausse membrane desséchée et qui était restée pendant cinq mois dans une armoire fermée, donnait encore des colonies sur sérum.

Nous allons exposer nos recherches sur le même sujet : l'action de la lumière sur le bacille diphtérique.

1. *Contribution à l'étude de la diphtérie : Revue méd. de la Suisse Romande*, nos 1 et 2, 20 janvier et 20 février 1890.
2. *Contribution à l'étude de la diphtérie : Annales de l'Institut Pasteur*, juillet 1890, n° 7.

I. — *Action de la lumière sur le développement des cultures du bacille diphtérique. Lumière diffuse. Lumière directe du soleil.*

Pour faire agir la lumière diffuse sur les cultures de diphtérie, nous avons installé derrière une fenêtre du laboratoire une étuve semblable de forme à l'étuve de Gay-Lussac, mais dont les parois antérieure et supérieure étaient remplacées par des verres mobiles. Cette étuve-serre était réglée à l'aide d'un régulateur de Schlœsing; la température s'y maintenait à 33°-35°. Les parois intérieures étaient recouvertes de lames de fer-blanc bien poli destinées à réfléchir la lumière sur les tubes de culture suspendus à une tige de verre horizontale. Les cultures témoins non éclairées étaient placées dans la même étuve, mais dans un étui de papier noirci intérieurement.

Les cultures de diphtérie sur gélose et en bouillon de bœuf avec peptone et sel, éclairées par la lumière diffuse dans cet appareil, n'ont pas offert de différence sensible de développement, comparées aux cultures non éclairées. Elles ont conservé leur virulence.

Expérience I. — *Une culture à la lumière diffuse à 35° donne par réensemencement, après quarante-trois jours, une culture virulente.*

Une culture de diphtérie sur gélose est exposée à la lumière diffuse dans l'étuve-serre, à 35°, à partir du 6 mars 1893. Au bout de quarante-trois jours, on ensemence un tube de gélose avec cette culture pour constater si elle est encore fertile. Le tube ensemencé est mis à l'obscurité à 34° et donne de nombreuses colonies. Une de ces colonies sert à ensemencer un tube de bouillon qui après deux jours à l'étuve obscure à 35° est inoculé à 2 cobayes.

L'un des cobayes inoculé sous la peau avec 1/10 cc. de ce bouillon meurt en quatre jours.

L'autre cobaye inoculé avec 1/2 cc. de ce bouillon de culture meurt en deux jours.

Exp. II. — *Virulence de bouillon de culture de diphtérie : 1° après soixante-huit jours, 2° après cent jours d'exposition à la lumière diffuse à 35°.*

1° Un premier tube de bouillon est ensemencé avec une culture virulente de diphtérie, puis trois autres tubes semblables sont ense-

mencés successivement, chacun avec le précédent. Les jours d'ensemencement sont les 24 mars, 16 mai, 27 mai, 29 mai 1893.

Tous ces tubes sont éclairés à la lumière diffuse dans l'étuve-verre à 35°.

Le 31 mai, un cobaye est inoculé sous la peau avec 1/4 cc. du dernier bouillon de culture âgé de deux jours. Il meurt le 2 juin.

Un cobaye témoin, inoculé aussi le 31 mai, avec un bouillon de culture de deux jours, mais développé à l'obscurité dans la même étuve, est mort également le 2 juin.

2° La série des cultures qui précèdent est continuée par l'ensemencement d'un tube de bouillon le 14 juin, tube qui reste exposé à la lumière diffuse à 35°.

Le 12 juillet, c'est-à-dire après cent jours d'éclairage depuis l'ensemencement du premier tube de culture, on inocule 2 cobayes avec le dernier bouillon de culture. L'un reçoit sous la peau 1/10 cc. l'autre 1/2 cc. de ce bouillon.

Un cobaye témoin est inoculé avec 1/10 cc. de bouillon de culture qui avait été ensemencé le 11 juillet et maintenu à 35° dans une étuve obscure depuis ce temps.

Les cobayes sont morts tous trois le 16 juillet.

La diphtérie se cultive bien, quoique plus lentement en dehors de l'étuve, à la température de la chambre. Or, les cultures sur gélose et en bouillon, dans ces conditions moins favorables de température et exposées à la même lumière diffuse qui éclairait l'étuve précédente ont poussé tout comme des cultures témoins à l'obscurité.

Il ne faut pas conclure de là que la lumière diffuse est toujours sans action sur le développement des cultures de diphtérie, mais seulement qu'elle est telle au degré d'intensité qu'elle possédait dans nos expériences. Il suffit, en effet, d'une lumière plus intense pour modifier ce développement.

Le 26 juillet, on ensemence six tubes de bouillon avec une culture de diphtérie. Trois de ces tubes sont enveloppés d'un double étui de papier, noir intérieurement, blanc à l'extérieur. 1° On place un tube muni de son étui et un tube sans étui, derrière une fenêtre du laboratoire, à la lumière diffuse venant du nord. 2° Deux tubes semblables aux précédents sont placés sur le toit, dans une boîte peu profonde, ouverte sur l'une de ses faces et fixée solidement, de telle sorte que la face ouverte disposée verticalement et regardant au nord laisse

entrer largement la lumière diffuse, tandis que les parois latérales de la boîte abritent les deux tubes contre la lumière directe du soleil. On peut regarder cette lumière diffuse comme supérieure en intensité à celle qui éclaire les deux premiers tubes. 3° Les deux derniers tubes sont suspendus, sur le toit, au soleil.

Le temps a été mauvais et le soleil couvert du 24 au 31 juillet. Néanmoins, la différence des intensités lumineuses agissant sur les tubes de bouillon s'est traduite par une différence parallèle dans le développement des cultures examinées le 31 juillet :

Les deux premiers tubes (soumis à la lumière diffuse faible) donnent l'un et l'autre une culture sans différence sensible.

Des deux tubes exposés à la lumière diffuse sur le toit, le tube enveloppé a seul fourni une culture; dans l'autre, le bouillon est resté clair ou n'a subi qu'un trouble à peine appréciable.

Même résultat pour les tubes au soleil. Seul le tube abrité contre la lumière a donné une culture.

Du bouillon ensemencé de diphtérie et exposé au soleil, ne s'est pas cultivé davantage dans deux autres essais.

Ainsi l'action de la lumière sur le développement des cultures de diphtérie dépend de son intensité. Pour la lumière diffuse, cette action est nulle ou bien elle empêche le développement, selon que la lumière est faible ou intense; la lumière du soleil a toujours arrêté le développement.

II. — *Action bactéricide de la lumière. Lumière diffuse. Lumière directe du soleil. Bacilles diphtériques dans du bouillon, dans l'eau distillée. Bacilles à l'état sec.*

Le développement des cultures en bouillon à la lumière diffuse nous montre que celle-ci ne possède qu'un pouvoir bactéricide faible ou nul sur les cultures récentes en bouillon. Les bacilles résistants deviennent de plus en plus nombreux, puisque la culture apparaît en quelques jours et trouble le liquide. Même en plaçant le bouillon de culture à la température ordinaire pour laquelle le développement est plus lent

et en l'aspirant dans des effilures de pipettes fermées ensuite à la lampe pour diminuer l'épaisseur et par suite augmenter la transparence de la colonne liquide, nous n'avons pu constater après 6 heures, après 20 heures d'éclairement à la lumière diffuse, une diminution sensible de la richesse du bouillon en bacilles.

Exp. III. — *Bacilles diphtériques dans du bouillon, dans de l'eau distillée. La dilution des bacilles dans l'eau distillée est stérile après 6 heures, 20 heures d'éclairement à la lumière diffuse; la dilution dans le bouillon reste très riche en bacilles vivants après les mêmes temps.*

Le 29 mai, une petite quantité de bouillon de culture de diphtérie âgé de 2 jours est portée à l'aide d'une pipette dans un tube de 0m,15 de long et de 0m,005 de diamètre. On remplit aussi avec ce bouillon de longues effilures de pipette dans toute leur longueur, et on les ferme à la lampe à leur extrémité inférieure. Quelques effilures ainsi remplies sont fermées à leurs deux extrémités et séparées ainsi de la portion élargie de la pipette. On se propose, en employant des tubes d'une part, des effilures d'autre part, d'observer s'il y aura une différence dans l'action de la lumière sur le bouillon de culture en présence de l'air dans le tube, et sur le même bouillon soustrait à l'action de l'air dans les effilures.

On prépare aussi des tubes, pipettes effilées et effilures semblables aux précédents, mais que l'on remplit avec une dilution dans l'eau distillée d'une parcelle de culture de diphtérie sur gélose âgée de quelques jours.

Les tubes, pipettes et effilures sont suspendus à l'aide de fils à une tige de verre horizontale et exposés à la lumière diffuse venant du nord, derrière la fenêtre du laboratoire, le 29 mai à midi.

Le même jour à 6 heures, on fait des ensemencements sur sérum avec la dilution de culture dans l'eau distillée provenant soit des tubes, soit des pipettes effilées, à effilure remplie de ce liquide, soit des effilures fermées aux deux bouts. Tous les ensemencements restent stériles.

A la même heure, on fait aussi des ensemencements avec le bouillon de culture exposé de même à la lumière diffuse dans des tubes, pipettes effilées et effilures semblables aux premiers; tous les ensemencements donnent d'innombrables colonies.

Le lendemain, 30 mai, à 5 heures de l'après-midi, soit après vingt heures environ d'éclairage à la lumière diffuse, nouveaux ensemencements avec un tube et une effilure contenant la dilution dans l'eau distillée. — Pas de culture.

Les ensemencements faits à la même heure avec le bouillon de cul-

ture contenu dans un tube, une effilure de pipette, une effilure fermée aux deux bouts, donnent de nombreuses colonies.

On n'a pas observé de différence entre les cultures provenant des tubes et ceux provenant des effilures.

Nous n'avons pas étudié l'action de la lumière sur les bouillons de culture âgés de plusieurs semaines ou de plusieurs mois, dont la composition est profondément modifiée par la vie même des bacilles et leurs sécrétions, et où la prolifération est ralentie ou nulle. Mais il faut bien que cette action soit nuisible aux bacilles, s'il est vrai que les cultures maintenues à l'obscurité conservent plus longtemps leur vitalité.

La lumière diffuse, impuissante à modifier les bacilles diphtériques placés dans ce milieu, favorable à leur développement, représenté par le bouillon de viande, tue ces mêmes bacilles en dilution dans l'eau distillée. Une vingtaine d'heures d'éclairage, en juillet, à la température de la chambre, représentent le maximum de temps nécessaire pour stériliser la dilution. Dans une expérience faite à 35°, l'ensemencement sur sérum après neuf heures d'éclairage ne donnait plus que quelques colonies. A l'aide d'ensemencements successifs, on constate la diminution rapide du nombre de bacilles vivants dans la dilution (Exp. IV, V, VI). Il faut alors pratiquer les ensemencements avec la même quantité de liquide. Dans ce but, nous nous servions d'une même anse de platine ou d'une même pipette effilée flambée au bec de Bunsen, ou bien encore la dilution à éclairer était répartie dans des effilures de pipettes aussi égales que possible, et le contenu de chaque effilure servait pour un ensemencement.

Exp. IV. — *Action de la lumière diffuse à 35°. Diminution rapide du nombre des bacilles en dilution dans l'eau distillée.*

Le 12 avril, on prépare une dilution dans l'eau distillée stérilisée d'une parcelle de culture de diphtérie sur gélose. Cette dilution, occupant le fond d'un tube à essai, est placée dans l'étuve-serre à 35°, à partir de 9 h. 30 du matin.

On fait des ensemencements sur sérum avec des quantités égales de cette dilution à 11 h. 25, à 4 h. 15, à 6 h. 20, à 7 heures.

On a soin d'agiter et de mélanger la dilution avec le fil de platine

avant chaque ensemencement, et on se sert d'une même anse de platine.

Un tube de sérum ensemencé avec la dilution, au début de l'expérience, donne d'innombrables colonies.

Le tube de sérum ensemencé à 11 h. 25 donne aussi d'innombrables colonies; celui de 4 h. 15 donne 105 colonies; celui de 6 h. 20, 2 colonies; celui de 7 heures, 5 colonies.

Exp. V. — *Action de la lumière diffuse à* 35°. *Les bacilles en dilution dans l'eau distillée diminuent rapidement de nombre et sont tous tués au bout de* 17 *heures. Une dilution semblable conservée à* 35° *et à l'obscurité reste riche en bacilles au bout du même temps. Les bacilles soumis à la lumière restent virulents.*

Le 6 avril 1893, on prépare une dilution dans l'eau distillée stérilisée de culture de diphtérie sur gélose âgée de quatre jours. Cette dilution, qui occupe le fond d'un tube à essai, est mise à l'étuve obscure à 35°.

Une autre dilution dans l'eau distillée de la même culture est faite pareillement au fond d'un tube à essai, et exposée à la lumière diffuse dans l'étuve-serre à 35°.

Aux mêmes heures, on fait des ensemencements sur sérum, avec des quantités égales de dilution éclairée et de dilution non éclairée. Voici les résultats obtenus :

HEURES des ENSEMENCEMENTS.	DURÉE de L'ÉCLAIRAGE.	NOMBRE DES COLONIES OBTENUES AVEC	
		les cultures non éclairées.	les cultures éclairées.
Début de l'expérience le 6 avril, 11 h. 30.	0	innombrables	innombrables
— 2 h. 30.	3 h.	»	500
— 3 h. 40.	4 h. 10'	»	108
— 5 h. 55.	6 h. 25	»	22
7 avril, 3 h. 30.	17 h.	»	0

Une des 22 colonies développées sur le tube de sérum ensemencé avec la dilution soumise pendant six heures à l'action de la lumière diffuse sert à ensemencer un tube de bouillon mis à l'étuve obscure à 35° pendant deux jours. Un cobaye inoculé sous la peau avec 1/4 cc. de ce bouillon est mort trois jours après l'inoculation.

Exp. VI. — *Action de la lumière diffuse venant du nord;* 2° *de la lumière plus intense* (temps pluvieux). *Les bacilles diphtériques en dilution dans*

l'eau distillée sont tués au bout de 9 h. dans le premier cas, de 7 h. 1/2 dans le second cas. Une dilution semblable à l'obscurité contient encore des bacilles vivants au bout de 17 heures.

Le 16 juillet 1893, on aspire dans les effilures semblables de 12 pipettes une même dilution dans l'eau distillée d'une parcelle de culture de diphtérie sur gélose, de manière que dans chaque pipette la dilution n'atteigne pas tout à fait l'extrémité supérieure de l'effilure dont l'autre extrémité est fermée à la lampe. A 9 heures du matin, ces pipettes ainsi préparées sont divisées en trois lots. Trois sont conservées à l'abri de la lumière dans une armoire fermée ; trois sont suspendues par un fil à une tige horizontale derrière la fenêtre du laboratoire, qui reçoit la lumière diffuse venant du nord ; les trois dernières sont exposées sur le toit du laboratoire à la lumière venant du midi. Mais comme il a plu tout le jour, sans soleil, cette dernière lumière, plus intense que celle qui éclairait le second lot de pipettes peut être considérée comme de la lumière diffuse.

A 4 heures après-midi, on ensemence sur sérum : 1° le contenu d'une pipette éclairée par la lumière venant du nord ; 2° le contenu d'une pipette éclairée par la lumière venant du sud ; 3° le contenu d'une pipette non éclairée.

Même opération à 6 heures, le même jour, et le lendemain à 11 heures du matin.

Voici les résultats de ces ensemencements :

HEURES des ENSEMENCEMENTS.	DURÉE de L'ÉCLAIRAGE.	NOMBRE DES COLONIES obtenues par ensemencement sur sérum de la dilution.		
		éclairée à la lumière diffuse du nord.	à la lumière du sud (sans soleil).	non éclairée.
Début de l'expér. 16 juillet, 9 h. . .	»			
— 4 h. 30.	7 h. 30′	colonies [1]	0	72
— 6 h. . .	9 h.	0	0	92
17 juillet, 11 h. . .	17 h.	0	0	7

1. Le liquide séreux au fond du tube a ensemencé secondairement la surface du sérum et l'on n'a pas pu compter le nombre des colonies.

La diminution des bacilles vivants dans une dilution exposée à la lumière diffuse ne donnerait nullement la preuve

d'un pouvoir bactéricide de cette lumière si l'on n'étudiait comment se comporte la dilution à l'obscurité. Cette contre-expérience est nécessaire (Exp. V et VI) ,car il y a ici deux actions parallèles : celle de la lumière, celle de l'eau distillée, toutes deux bactéricides. La progression décroissante du nombre des bacilles vivants dans la dilution éclairée est due à ces deux actions. Les chiffres obtenus donneraient donc une évaluation exagérée du pouvoir bactéricide de la lumière. Pour obtenir une mesure plus exacte de ce pouvoir, il faut défalquer de ces nombres ceux qui se rapportent à la dilution non éclairée. Même en négligeant cette numération de colonies, il suffit, pour juger combien est puissante cette action de la lumière, de considérer avec quelle rapidité plus grande les dilutions éclairées deviennent stériles, comparées aux dilutions à l'obscurité. Les premières ne donnent plus de colonies au bout de 9 à 17 heures, les secondes seulement après deux ou plusieurs jours.

Toutefois, le pouvoir bactéricide de l'eau distillée n'est pas négligeable : il est, numériquement, de même ordre que celui de la lumière.

MM. d'Espine et Marignac ont observé cette action de l'eau distillée sur le bacille diphtérique. « Nous n'avons jamais réussi, disent-ils, à faire vivre pendant 24 heures le bacille dans l'eau distillée, soit que l'on maintienne à l'étuve le tube renfermant la solution soit qu'on le laisse à la température ambiante; les inoculations faites au bout d'un jour avec une culture en solution n'ont jamais rien donné[1]. »

Ce chiffre de 24 heures est certainement trop faible et tient peut-être à ce que MM. d'Espine et Marignac ont laissé à la lumière l'eau chargée de bacilles. Nous avons obtenu des ensemencements fertiles avec des dilutions de bacilles diphtériques dans l'eau distillée après 72 heures et plus, la dilution étant maintenue à l'obscurité. A 35°, 38°, la mort des bacilles est plus rapide.

D'ailleurs la résistance des bacilles dépend aussi du titre de la dilution. Elle est plus grande dans une dilution très

1. *Loc. cit.*, p. 26.

riche en microbes. Alors les conditions de l'expérience sont changées; l'eau n'est plus de l'eau distillée, mais contient de nombreux produits solubles. Les bacilles diphtériques meurent moins vite également si, au lieu d'eau distillée, on emploie de l'eau ordinaire chargée de matières organiques tout en conservant sa limpidité, comme l'eau stagnante d'un tonneau d'arrosage.

Les cultures desséchées et étalées en mince couche sont tuées aussi par la lumière diffuse, mais un peu moins rapidement que les cultures dans l'eau distillée. A 35° et à la température ordinaire, le temps nécessaire pour tuer une parcelle de culture adhérente à la face interne d'un tube à essai n'a pas dépassé 2 jours, soit environ 24 heures d'éclairage.

Exp. VII. — *Action de la lumière diffuse à 35°. Parcelle de culture desséchée. Après 12 heures d'éclairage, seulement quelques bacilles vivants* (1[er] essai) *ou même stérilisation complète* (2[e] essai). *Celle-ci est observée aussi après* 2 *jours* (24 *h.*), 3 *jours* (36 *h.*) *d'éclairage.*

Le 24 mars, on étale sur la paroi interne de 3 tubes à essai stérilisés une parcelle de culture de diphtérie sur gélose âgée de 3 jours. A midi, ces tubes sont placés dans l'étuve-serre à 35°. Le 25 mars, à midi, un de ces tubes est enlevé; on y verse une petite quantité de bouillon, dans lequel on délaie avec le fil de platine la culture desséchée adhérente à la paroi. Une goutte de cette dilution très riche en bacilles est ensemencée sur sérum et ne donne que sept colonies.

Le 26 à midi, le 27 à midi, on verse de même du bouillon dans les deuxième et troisième tubes à culture sèche éclairée. Il ne se développe pas de culture.

La même expérience est faite simultanément avec une culture de diphtérie âgée de 20 jours. Les résultats diffèrent des précédents en ce que la culture desséchée et éclairée pendant 12 heures seulement, du 24 mars à midi au 25 mars à midi, était déjà stérile. Les ensemencements avec la culture sèche éclairée 2 et 3 jours ont été également stériles.

Exp. VIII. — *Éclairage à la lumière diffuse, à la température ordinaire. Cultures sèches, stérilisation après 24 heures d'éclairage.*

Même dispositif que dans l'expérience précédente. Mais les tubes, au nombre de quatre, sont suspendus, à l'aide de fils, derrière une fenêtre du laboratoire orientée au nord. L'éclairage commence le 2 mai,

à 10 heures du matin. Le lendemain, 3 mai, à 10 heures du matin, addition de bouillon à l'un des tubes : on délaie dans le bouillon la parcelle de culture adhérente au verre et on ensemence sur sérum. Il se développe 300 colonies.

Le même jour 3 mai, à 3 heures du soir le lendemain, à 5 heures du soir et le 5 mai à 6 heures du soir, même manipulation avec les 2e, 3e et 4e tubes éclairés. Ces trois derniers ensemencements restent stériles.

Lorsque à la lumière diffuseon substitue la lumière directe du soleil, il importe de soustraire les cultures éclairées à une température trop élevée, sinon les résultats observés seraient attribuables à cette température aussi bien qu'à la lumière. Dans nos expériences, nous avons souvent employé le dispositif suivant : la dilution ou le bouillon de culture qu'on voulait soumettre à l'action de la lumière était versé, au moyen d'une pipette, dans des tubes de faible diamètre (0m,005) ou bien aspiré dans des effilures de pipettes qu'on fermait à la lampe, à leur extrémité inférieure. Tubes ou pipettes étaient maintenus dans l'axe de tubes larges de 0,03 de diamètre, remplis d'eau froide. Un thermomètre à maxima était fixé dans l'axe d'un tube large, rempli d'eau, pareil aux précédents. Tous les tubes larges, munis de leur petit tube ou de leur pipette contenant la dilution et aussi le tube au thermomètre, étaient suspendus en plein soleil.

Comme on pouvait le prévoir, les bacilles diphtériques meurent plus vite au soleil qu'à la lumière diffuse; dans tel milieu où celle-ci restait inactive, le soleil les tue. Nous avons vu, par exemple, que dans le bouillon de viande les bacilles continuent à se développer à la lumière diffuse par trop intense : or, au soleil, non seulement il y a arrêt de ce développement, mais encore la culture meurt en moins d'une semaine. Dans le milieu où la lumière diffuse perdait son pouvoir bactéricide, la lumière du soleil le conserve, bien qu'affaibli. Mais, dans l'un et l'autre mode d'éclairage, la résistance des bacilles dans le bouillon se montre de beaucoup supérieure à ce qu'elle est dans l'eau distillée salée ou non.

Enfin les cultures étalées en couches minces et desséchées sont tuées rapidement aussi par le soleil. Les rayons d'un

soleil cependant presque toujours masqué par les nuages, pendant la durée de l'expérience, ont tué ces cultures en moins de 15 heures.

Exp. IX. — *Action de la lumière directe du soleil. Un bouillon de culture est encore fertile après exposition au soleil du 7 juillet à 9 heures 30 du matin au 9 juillet à 4 heures du soir. Les dilutions dans l'eau distillée et l'eau distillée salée à 0,7 p. 100 sont stérilisées en moins de 8 heures. Dans le même temps, une dilution dans l'eau distillée salée, à la lumière diffuse, n'est pas stérilisée.*

Le 7 juillet, on prépare une dilution dans l'eau distillée salée à 0,7 p. 100 d'une parcelle de culture de diphtérie sur gélose âgée de 9 jours. On remplit avec cette dilution la partie effilée de plusieurs pipettes qu'on ferme ensuite à la lampe à leur extrémité inférieure. On remplit de même des effilures d'autres pipettes avec du bouillon de culture de diphtérie âgé de 7 jours.

Ces pipettes sont fixées dans l'axe de tubes larges de $0^m,03$ de diamètre et remplis d'eau.

Les tubes sont exposés au soleil au-dessus du toit de l'hôpital, le 7 juillet à 9 heures 30. Le même jour, à 4 heures, on ensemence des tubes de bouillon. chacun avec le contenu d'une effilure contenant le bouillon de culture, et on ensemence aussi, à la même heure, un troisième tube de bouillon avec le contenu d'une effilure de dilution de culture dans l'eau distillée salée. Ce dernier ensemencement reste stérile. Les deux premiers ont donné une culture visible le 10 juillet.

Une autre pipette à effilure remplie de bouillon est laissée sur le toit depuis le 7 juillet à 9 heures 30 jusqu'au 8 juillet à 4 heures du soir (soit environ 20 heures de lumière). Un ensemencement fait alors dans du bouillon avec le contenu de l'effilure a donné une culture.

De plus, deux pipettes contenant dans leurs effilures une dilution de culture de diphtérie sur gélose dans l'eau distillée stérilisée, et qu'on a exposées au soleil comme les précédentes, mais seulement pendant la journée du 8 juillet, de 8 heures 30 du matin à 4 heures du soir, ont servi alors à des ensemencements qui sont restés stériles.

Les 7 et 8 juillet, le thermomètre à maxima fixé, comme les pipettes, au centre d'un tube rempli d'eau et également exposé au soleil au-dessus du toit, comme les tubes à pipettes, n'a pas dépassé 36°.

Une dilution dans l'eau distillée et salée à 0,7 p. 100 d'une culture de diphtérie sur gélose, âgée de 9 jours, aspirée dans une effilure de pipette et exposée à la lumière diffuse, derrière la fenêtre du laboratoire, le 7 juillet, de 10 heures à 5 heures, a été ensemencée dans du bouillon, après ces 7 heures d'éclairage, et a donné une culture.

EXP. X. — *Cultures sèches étalées en minces couches et conservées : 1° à la lumière diffuse de la chambre; 2° à la lumière diffuse plus intense que la précédente et au soleil par intermittences;* (mauvais temps); 3° *à l'obscurité. — Ces dernières cultures (témoins) restaient vivantes au bout de plusieurs jours. Les autres étaient stérilisées après* 27 *heures.*

On étale une parcelle de culture de diphtérie sur gélose sur la paroi intérieure de 12 effilures de pipettes, à l'aide d'un mince fil de platine qui peut pénétrer à plusieurs centimètres dans l'effilure. Les pipettes sont rebouchées à la ouate. 4 sont mises à l'obscurité dans une armoire fermée; 4 sont exposées à la lumière diffuse derrière la fenêtre du laboratoire; 4 sont suspendues à une barre de fer sur le toit et exposées au soleil. Mais le temps devient mauvais, et il est difficile de dire pendant combien de temps les pipettes ont reçu la lumière directe du soleil; du moins cette lumière était-elle plus intense que celle qui éclairait les trois pipettes précédentes.

Le même jour et les trois jours suivants, au bout des mêmes temps après le début de l'expérience, on prenait une pipette de chaque lot et on y aspirait une petite quantité de bouillon. La pipette, fermée à son extrémité inférieure, était mise à l'étuve à 35°. L'examen de ces pipettes au bout d'une semaine faisait connaître celles qui avaient donné une culture.

Dans ce cas, comme l'indiquent les résultats inscrits au tableau suivant, le pouvoir bactéricide de la lumière solaire est démontré, mais non pas la supériorité de ce pouvoir bactéricide sur celui de la lumière diffuse. Cela tient à la faible différence qui existait entre les deux lumières, vu l'état du temps pendant la durée de cette expérience.

HEURES des ENSEMENCEMENTS.	CULTURES au SOLEIL.	CULTURES à la lumière diffuse.	CULTURES à L'OBSCURITÉ.
Début de l'expérience.			
24 juillet, midi.			
— 6 h.	+	+	+
25 juillet, 3 h. apr. midi.	0	0	+
26 — 4 h. —	0	0	+
27 — 3 h. 30 —	0	0	+

Le signe + indique qu'il y a eu culture.

III. — *Action de deux groupes de rayons de lumière sur le bacille diphtérique.*

Les différents rayons lumineux ne participent pas également à cette action bactéricide de la lumière, et nous allons retrouver, pour le bacille diphtérique, le fait découvert par Downes et Blunt et confirmé depuis par Arloing, Janowski, Geisler, etc., pour divers microbes, de l'activité prédominante des rayons les plus réfringents.

Nous avons adopté le procédé commode qui consiste à absorber certains rayons à l'aide de solutions colorées. Des tubes de faible diamètre (0^m,005) contenant la dilution à éclairer sont placés, comme dans une expérience précédente, dans l'axe de tubes larges de 0,03 et contenant, l'un, de l'eau, les autres : 1° une solution saturée de bichromate de potasse (laissant passer les rayons rouges, jaunes, une partie des rayons verts), 2° une solution saturée de sulfate de cuivre ammoniacal (laissant passer les rayons bleus, violets et ultra-violets). La lumière blanche avait ainsi à traverser une épaisseur de 1 cc. d'eau ou de la solution colorée saturée, avant d'arriver à la dilution des bacilles diphtériques.

Ces expériences confirment d'abord les faits que nous avons déjà étudiés relatifs au pouvoir bactéricide de la lumière ; elles nous apprennent de plus que le pouvoir bactéricide est la propriété presque exclusive des rayons les plus réfringents du spectre solaire.

Ceux-ci sont, à eux seuls, sensiblement aussi actifs que la lumière blanche tout entière. Cette loi se vérifie aussi bien à la lumière du soleil qu'à la lumière diffuse, qu'on fasse agir celle-ci à 35° ou à la température ordinaire.

Les rayons les moins réfringents ont un pouvoir bactéricide nul ou du moins si faible que les dilutions soumises à l'action de ces rayons se sont comportées comme les dilutions conservées à l'obscurité.

Par contre, les rayons très réfringents ont détruit les bacilles à peu près comme la totalité de la lumière blanche.

EXP. XI. — *Lumière diffuse, à 35°. Dilution dans l'eau distillée. Action des rayons différents. Les rayons les plus réfringents agissent comme la lumière blanche; les moins réfringents sont inactifs.*

Le 18 avril, on fait, dans de l'eau distillée stérilisée, une dilution de culture de diphtérie sur gélose âgée de 12 jours. Cette dilution est versée, à l'aide d'une pipette, au fond de tubes stérilisés de $0^m,004$ de diamètre bouchés à la ouate, et en quantité telle qu'elle occupe une hauteur de quelques centimètres au fond de ces tubes. Ceux-ci sont maintenus dans l'axe de tubes plus larges, de 0,03 de diamètre, fermés à l'une de leurs extrémités, bouchés à l'autre avec des bouchons plats, percés au centre d'orifices que traversent les tubes à dilution.

Les tubes extérieurs contiennent, le premier de l'eau, le second une solution saturée de sulfate de cuivre ammoniacal, le troisième une solution saturée de bichromate de potasse.

Ces tubes sont placés dans l'étuve-serre à 35°, le 18 avril, à 8 h. du matin. D'ailleurs, les tubes larges contenant l'eau ou les solutions colorées avaient été placés dans l'étuve 24 heures auparavant, pour que ces liquides se missent à la température de l'étuve.

Avec les dilutions placées dans les tubes entourés 1° d'eau, 2° de solution de sulfate de cuivre ammoniacal, 3° de bichromate de potasse, on fait des ensemencements sur sérum, au début de l'expérience et après des durées croissantes d'action de la lumière. Les ensemencements sont faits avec la même effilure de pipette, qu'on flambe chaque fois dans la flamme d'un bec de Bunsen.

Voici les résultats obtenus :

HEURES des ENSEMENCEMENTS.	DURÉE D'ACTION de la lumière diffuse.	NOMBRE DE COLONIES OBTENUES PAR ENSEMENCEMENT, sur sérum, de la dilution entourée		
		d'eau.	de solution de sulfate de cuivre.	de solution de bichromate de potasse.
Début de l'expér. 18 avril, 8 h. mat.	0	innombrables	innombrables	très nombreuses.
— 3 h. . .	7 h.	6	6	50
— 5 h. . .	9 h.	0	0	46
— 7 h. . .	11 h.	0	impuretés.	31
19 avril, 3 h. . .	20 h.	0	0	5

Le 19 avril, à 3 heures, on a fait aussi un ensemencement avec une effilure de la dilution qui restait après le remplissage des tubes éclairés, dilution qu'on avait placée dans l'étuve à 35° à l'obscurité. Cet ensemencement a donné 5 colonies.

Exp. XII. — *Lumière diffuse à 35°. Dilution dans l'eau distillée. Action de différents rayons.*

Même dispositif que dans l'expérience précédente. Un tube de sérum ensemencé au début de l'expérience, 17 avril, 11 heures, avec la dilution qui sert à remplir les tubes éclairés, donne d'innombrables colonies.

Les ensemencements successifs donnent les résultats suivants :

HEURES des ENSEMENCEMENTS.	DURÉE de l'éclairage à la lumière diffuse.	NOMBRE DE COLONIES OBTENUES PAR ENSEMENCEMENT, sur sérum, de la dilution entourée d'eau.	de solution de sulfate de cuivre ammon.	de solution de bichromate de potasse.
Début de l'expér. 17 avril, 11 h. . .	0			
— 3 h. 15.	4 h. 15'	0	0	150
— 6 h. . .	7 h.	0	0	100
— 7 h. . .	8 h.	0	0	100

Exp. XIII. — *Lumière diffuse à température de la chambre. Dilution dans l'eau distillée. Action des différents rayons.*

Même dispositif que dans les deux expériences précédentes; mais les tubes sont à la température de la chambre.

Début de l'expérience : 2 mai, 9 heures 30. Un ensemencement sur sérum, fait alors avec la dilution qui a servi à remplir les tubes éclairés, a donné 400 colonies.

HEURES des ENSEMENCEMENTS.	DURÉE de l'éclairage.	NOMBRE DE COLONIES OBTENUES PAR ENSEMENCEMENT, sur sérum, de la dilution entourée d'eau.	de solution de sulfate de cuivre ammon.	de solution de bichromate de potasse.
Début de l'expér. 2 mai, 9 h. 30. .	0			
— 4 h. . . .	6 h. 30'	0	0	75
3 mai, 10 h. 15. .	environ 15 h.	0	impuretés.	4
4 — 5 h. . . .	22 h.	0	0	15
5 — 5 h. 30. .	0	0	0	3

Exp. XIV. — *Éclairage au soleil. Dilution dans l'eau distillée. Action de différents rayons.*

Toujours le même dispositif. La dilution est faite avec une culture sur gélose âgée de 4 jours. De plus, on expose aussi à la lumière du soleil un tube large de 0,03 de diamètre rempli d'eau et dans l'eau duquel est fixé un thermomètre à maxima. Tous les tubes sont suspendus à une barre de fer, sur le toit du laboratoire, au soleil, le 6 mai, à 9 heures 1/2 du matin. Les ensemencements successifs donnent les résultats suivants :

HEURES des ENSEMENCEMENTS.	DURÉE de l'éclairage au soleil.	NOMBRE DE COLONIES OBTENUES PAR ENSEMENCEMENT, sur sérum, de la dilution entourée		
		d'eau.	de solution de sulfate de cuivre ammon.	de solution de bichromate de potasse.
Début de l'expér. 6 mai, 9 h. 30'. .	0			
— 11 h. . . .	1 h. 30'	0	10	0
— 12 h. 10'. .	2 h. 40'	0	0	très nombreuses.
— 2 h. 15'. .	4 h. 45'	0	0	id.

Le thermomètre à maxima n'a pas dépassé 21°, à 11 heures; il marquait 22°, à 12 h. 10 min. et 24° à 2 h. 15 min.

A 2 h. 15 min. on termine l'expérience, en ensemençant, toujours avec la même effilure qui a servi pour les ensemencements successifs, la reste de la dilution primitive, conservé dans une armoire fermée depuis le matin. Cet ensemencement sur sérum donne d'innombrables colonies.

IV. — *La lumière, agent prophylactique contre le bacille diphtérique. Action sur les fausses membranes diphtériques.*

Les expériences qu'on vient de lire nous autorisent à penser que, dans la nature, la lumière devient un agent prophylactique contre la diphtérie, dans quelle mesure précisément, nous l'ignorons; mais, ce que nous savons bien et devons expliquer, c'est qu'on se ferait une idée erronée de ce rôle de la lumière si l'on généralisait, sans attention et sans restriction, l'enseignement de ces expériences.

Les médecins ont remarqué depuis longtemps la rareté des épidémies de diphtérie dans la belle saison. « La mortalité par la diphtérie arrive à son maximum en hiver et au printemps et à son minimum en été[1]. »

« La diphtérie est une maladie essentiellement d'hiver », a dit Besnier. Et cela, peut-être pour des causes multiples qu'il est facile d'imaginer, surtout si l'on admet que les affections dites *a frigore*, de la gorge et des premières voies respiratoires, affections plus fréquentes en hiver, augmentent les prédispositions individuelles. Quelles que soient les diverses influences qui, en été, font obstacle à l'expansion du fléau, celle du soleil, dont la lumière est plus intense en été qu'en hiver, ne doit pas être omise.

Le pouvoir de tuer le bacille diphtérique appartient, nous l'avons vu, non seulement à la lumière du soleil, mais à la lumière dispersée par les nuages, à celle des espaces bien éclairés, quoique sans soleil. Exposés à ces rayons d'intensité décroissante, les bacilles diphtériques meurent en quelques heures, en quelques jours, qu'ils flottent dans l'air à l'état de poussières microscopiques ou se déposent sur les objets, sur les surfaces en plein jour, ou encore qu'ils soient en suspension dans des eaux limpides et peu profondes.

Lorsqu'on a débarrassé les salles qu'ont habitées les diphtériques des meubles et surtout des étoffes et linges qui cachent souvent dans leurs replis des matières virulentes et les conservent des semaines et des mois à l'abri des causes de destruction, lorsqu'on a enlevé tout ce qui peut être souillé par les débris de fausses membranes, la lumière achève à son tour l'œuvre de désinfection, elle rend inoffensives toutes ces particules invisibles qui recèlent des germes de diphtérie et font de la chambre du malade un foyer d'infection.

D'autre part, il ne faut pas oublier que, dans nos expériences, les cultures étaient soigneusement diluées ou étalées en couches minces. Ce que ces expériences nous ont appris sur l'action bactéricide de la lumière ne reste vrai que si ces conditions sont remplies, par exemple lorsqu'il s'agit de

1. *Dictionnaire encyclop. des sc. méd.*, article *Diphtérie*, par Sanné, p. 650.

ces fréquentes souillures résultant du contact des objets avec les diphtériques : des fausses membranes mal recueillies, la salive, les doigts du malade ont servi de véhicule aux bacilles; ceux-ci, en faibles amas, sont mêlés aux liquides qui tachent les linges ou unis aux produits desséchés, peu importe, il est encore admissible que dans ces conditions qui s'éloignent déjà des données précises de l'expérience, les bacilles diphtériques soient détruits, pourvu que la lumière éclaire ces amas superficiels et pénètre ces macules chargées de bacilles.

Mais nous ne savons plus s'il en sera de même lorsque les microbes sont protégés par des fausses membranes qui passent avec raison pour un agent redoutable de contagion. La lumière ne traverse plus les strates de la fausse membrane comme elle traversait les couches minces de culture sèche ou les dilutions transparentes. L'expérience seule peut nous apprendre ce que devient l'action de la lumière sur les bacilles diphtériques protégés par les couches fibrineuses.

Exp. XV. — *Lumière du soleil. — Fausse membrane diphtérique. — Plus de bacilles diphtériques vivants au bout de 7 jours.*

Le 12 juillet, une fausse membrane provenant d'un enfant atteint d'angine diphtérique est ensemencée sur sérum et donne de nombreuses colonies de bacilles de Löffler. Cette fausse membrane est mise dans un tube à essai stérilisé et bouché à la ouate, coiffé d'un capuchon en verre qui permet l'entrée de l'air, mais empêche l'eau de pluie de mouiller la ouate. Ce tube à essai est fixé dans l'axe d'un tube plus large rempli d'eau. Un thermomètre à maxima est mis dans un tube à essai semblable au précédent et disposé de même. Le tube à fausse membranes et le tube au thermomètre sont exposés au soleil sur le toit le 12 juillet.

Le 19 juillet, soit au bout de sept jours pendant lesquels le temps a été pluvieux, la fausse membrane est ensemencée sur sérum. Pas de colonies de diphtérie. Le thermomètre à maxima n'a pas dépassé 30°.

Exp. XVI. — *Lumière du soleil. — Fausse membrane diphtérique. — Persistance du bacille diphtérique vivant au bout de 3 jours, de 6 jours. — Virulence.*

Le 19 juillet, une fausse membrane provenant du larynx d'un enfant trachéotomisé est ensemencée sur sérum et donne les jours suivants d'in-

nombrables colonies. Aussitôt après cet ensemencement, la fausse membrane est divisée en trois fragments : deux de ces fragments sont placés encore humides au fond de tubes à essai stérilisés; le troisième fragment est mis aussi dans un tube à essai mais avec quelques centimètres cubes d'eau de fontaine stérilisée; les tubes sont maintenus dans l'axe de tubes larges remplis d'eau (afin de prévenir une élévation de température), et exposés au soleil, sur le toit du laboratoire, à partir du 19 juillet, à 4 heures.

Le 22 juillet, à 5 heures, soit au bout de trois jours, on ensemence sur sérum : 1° le fragment qui macère dans l'eau, 2° l'un des fragments mis à l'état frais dans le tube à essai et qui s'est rapidement desséché. La température dans le tube à sec n'a pas dépassé 35° comme l'indique un thermomètre à maxima placé dans un tube à essai disposé de même que les tubes à fausse membrane et exposé au soleil au même endroit.

Ces deux ensemencements donnent des cultures de diphtérie. Avec l'une des colonies qu'a donnée le premier fragment, on a ensemencé un tube de bouillon qui, deux jours après, a été inoculé, à un cobaye, à la dose de 1/4 cc. Ce cobaye est mort en 6 jours. La culture était donc virulente, bien que faiblement, vu la forte dose inoculée. Le troisième fragment exposé au soleil dans le tube à essai, sans addition d'eau, est ensemencé le 25 juillet, soit au bout de six jours. Le thermomètre à maxima, dans le tube témoin, marque 35°. Cet ensemencement donne encore, sur sérum, des colonies de bacilles de Löffler.

Exp. XVII. — *Lumière directe du soleil. — Fausse membrane diphtérique. — Bacilles vivants et virulents après une vingtaine d'heures d'éclairage.*

Le 5 juillet, une fausse membrane provenant d'un enfant diphtérique de l'hôpital a été placée dans un tube à essai stérilisé et laissée pendant deux jours sur la table du laboratoire, exposée seulement à la lumière diffuse jusqu'à dessiccation.

Le 7 juillet, on en excise une parcelle qui est ensemencée sur sérum et donne de nombreuses colonies de bacilles diphtériques. Le même jour, à 10 heures et demie, le tube à essai contenant la fausse membrane est placé dans un tube large rempli d'eau, et exposé au soleil sur le toit de l'hôpital en même temps qu'un tube semblable et pareillement disposé, contenant un thermomètre à maxima.

Le 8 juillet à 4 heures après midi, la fausse membrane insolée est ensemencée sur sérum et donne les jours suivants des colonies de bacilles diphtériques.

Le 7 juillet, le thermomètre n'a pas dépassé 38°. Il a atteint 40° le 8 juillet.

La fausse membrane a subi l'action du soleil pendant une vingtaine d'heures. Les bacilles sont restés vivants.

Une des colonies développées à la suite de l'ensemencement sur sérum de la fausse membrane insolée a servi à ensemencer un tube de bouillon. Celui-ci, au bout de deux jours, a été inoculé à un cobaye, à la dose de 1/4 cc. Le cobaye est mort deux jours après.

Les bacilles avaient donc conservé leur virulence.

Exp. XVIII. — *Lumière diffuse. — Fausse membrane. — Persistance de bacilles virulents au bout de 23 jours.*

Le 23 juin, une fausse membrane provenant d'un enfant diphtérique sert à un ensemencement de tubes de sérum qui fournissent, les jours suivants, des colonies de bacilles diphtériques. Aussitôt après l'ensemencement, la fausse membrane est divisée en trois fragments et l'on place chacun d'eux au fond d'un tube à essai stérilisé. Les trois tubes, suspendus, à l'aide d'un fil, à une tige horizontale sont exposés à la lumière diffuse venant du nord, derrière une fenêtre du laboratoire.

Le 29 juin, au bout de six jours d'éclairement, on ensemence sur sérum un des fragments; les 10 et 13 juillet, soit après dix-sept et vingt jours d'éclairement, on ensemence les deux autres fragments. Il faut noter que le fragment ensemencé le 13 juillet était bien plus épais que les deux autres.

Les deux premiers ensemencements sont restés stériles. Le dernier (13 juillet) a donné des colonies. L'une d'elles a servi à ensemencer un tube de bouillon qui deux jours après a servi à inoculer un cobaye à la dose de 1/4 cc. Le cobaye est mort en six jours.

La culture était donc virulente, mais faiblement.

Les résultats de ces expériences sont bien différents de ceux obtenus déjà avec les cultures diluées ou sèches, en couches minces. Au lieu de ces faibles écarts dans les nombres qui représentaient la durée de résistance des cultures éclairées, nous trouvons ici des différences considérables. Telle fausse membrane est stérile après six jours d'éclairement à la lumière diffuse; telle autre, de même provenance, contient encore après vingt jours des bacilles vivants et virulents.

Il serait nécessaire de multiplier ces expériences pour fixer une limite maxima en delà de laquelle les bacilles sont toujours détruits. Elles suffisent cependant à nous enseigner quelques faits utiles à connaître.

D'abord, les bacilles des fausses membranes diphtériques peuvent vivre longtemps dans l'eau, même à la lumière, lorsque cette eau est devenue impure et riche en matière

organique, grâce à la macération des fausses membranes.

En outre, les bacilles des fausses membranes desséchées résistent longtemps à la lumière, incomparablement plus longtemps que les bacilles des cultures étalées en couches minces, non que les premiers se comportent autrement que les seconds vis-à-vis de cet agent, mais parce que, en réalité, lui échappent. Cela est si vrai que lorsqu'on se borne à ensemencer le produit du grattage, avec le fil de platine, des couches superficielles de la fausse membrane préalablement ramollie dans de l'eau distillée, les ensemencements restent parfois stériles, alors que les couches profondes, moins pénétrables à la lumière, contiennent encore des bacilles vivants.

Il est préférable d'ensemencer le fragment tout entier de la fausse membrane, quitte à ensemencer ensuite un plus grand nombre de tubes.

La lumière ne tue les microbes que si ses rayons arrivent jusqu'à eux, et encore avec une intensité suffisante. C'est pourquoi elle ne tue que lentement les bacilles diphtériques des fausses membranes dont la destruction rapide exige d'autres moyens de désinfection.

CONCLUSIONS

L'action de la lumière diffuse n'empêche pas le développement des cultures de diphtérie, soit à 33-35°, soit à la température ordinaire. La lumière du soleil arrête ce développement et stérilise les bouillons de culture en quelques jours.

La lumière diffuse a un pouvoir bactéricide nul à l'égard des bacilles diphtériques en dilution dans du bouillon neutralisé, grand, au contraire, à l'égard des bacilles diphtériques en dilution dans l'eau distillée. Dans ce dernier cas, l'eau distillée agit dans le même sens que la lumière. La destruction des bacilles est la résultante de ces deux actions concordantes.

La lumière diffuse tue les cultures sèches de diphtérie, étalées en couches minces, en moins de deux jours (24 heures d'éclairement).

La lumière directe du soleil agit comme la lumière diffuse, mais avec plus de rapidité.

Le pouvoir bactéricide de la lumière à l'égard du bacille diphtérique est dû presque exclusivement aux rayons les plus réfringents du spectre.

Les rayons les moins réfringents ont une action bactéricide nulle ou presque nulle.

La lumière, grâce à son pouvoir bactéricide, stérilisant en moins de deux jours les bacilles diphtériques humides ou secs, est, à ce titre, un agent prophylactique contre la diphtérie.

Dans les fausses membranes diphtériques exposées à la lumière, celle-ci n'arrive aux bacilles diphtériques qu'après avoir perdu tout ou partie de son intensité et les bacilles diphtériques conservent longtemps leur vitalité et leur virulence.

La lumière peut être utilisée dans la désinfection des locaux contaminés par la diphtérie, mais seulement à titre de moyen adjuvant.

IV

NOTE SUR UN CAS DE MYXOME DU CŒUR

Par M. **Albert ROBIN**

Membre de l'Académie de médecine.

Dans un mémoire récent, M. le Dr Berthenson apporte une intéressante contribution au diagnostic des tumeurs cardiaques primitives, à propos d'un cas de myxome de l'oreillette gauche, et il note quelques symptômes qui peuvent servir à éveiller l'attention sur l'existence de ces néoplasies[1]. L'un des caractères les plus constants qu'il mette ainsi en lumière, c'est l'apparition d'embolies survenant dans des cas où le tableau clinique de l'affection cardiaque est vague et présente des écarts inexplicables du type normal.

Or, j'ai été à même d'observer un cas qui se rapproche beaucoup de la curieuse observation publiée par M. Berthenson, et qui vient donner un certain appui à son opinion, puisque la maladie n'a pas eu d'autre symptomatologie que celle de l'embolie.

Voici le fait :

Dans la nuit du 25 au 26 janvier, un garçon pâtissier, qui n'avait jamais présenté le moindre signe de maladie, qui ne montrait aucun signe d'ivresse, sortait d'un bal public, quand il s'affaissa subitement sur le trottoir, sans pousser un cri.

Le 27, au matin, je le trouvai dans le coma le plus profond, avec une pémiplégie droite, mais sans anesthésie. On appliqua des sangsues der-

1. *Archives de médecine expérimentale et d'anatomie pathologique*, t. V, p. 387, 1893.

rière les oreilles. La température de l'aisselle du côté sain est de 37°; du côté malade, elle s'élève à 37°,8.

28 *janvier*. — Même état. On administre 15 grammes d'eau-de-vie allemande.

29. — Dans la journée, vague retour à la connaissance. Le malade semble reconnaître un ami qui vient lui faire visite.

30. — La notion des choses extérieures revient. Le malade comprend les questions qu'on lui adresse. Il tire la langue, regarde, mais il lui est impossible de parler; il est manifestement aphasique. — Conjonctivite gauche. — Pupilles égales, rétrécies, se contractant mal à la lumière. Langue saburrale déviée à droite. Hémiplégie complète. Pas de contracture. La main paralysée est plus chaude et plus rouge. La sensibilité est intacte. Respiration fréquente et profonde. Pouls lent et petit. Bruits du cœur voilés par la respiration, mais on perçoit nettement un bruit de souffle systolique mal localisé, dont le maximum paraît situé entre les deux foyers d'auscultation du cœur.

31 *janvier*. — Le malade mange sa soupe, assis sur son lit. Son pouls est fort, mais très lent (54 puls.). Il comprend bien toutes les questions qu'on lui adresse, mais ne répond absolument rien, si ce n'est, par instants, à l'aide d'un léger tremblement de la tête. Pas de céphalalgie. Il commence à remuer l'avant-bras. Quant à la jambe, il la soulève et la plie depuis hier au soir. Le souffle cardiaque paraît avoir son maximum à la base. Quelques râles sous-crépitants à la base du poumon, à droite.

1er *février*. — Aux questions, le malade répond par une sorte de toussotement rythmé.

3. — Intelligence complètement revenue, mais l'aphasie est toujours totale.

4. — Quand on lui demande de donner sa fourchette, il saisit un morceau de pain; il prend son verre quand on lui parle de cuiller. Il sourit quand on lui dit une plaisanterie. Les mouvements sont revenus du côté paralysé. Il peut se tenir debout. T. a. gauche : 36°,5. T. a. droite, 36°,2.

7. — Avec beaucoup d'efforts, il parvient à dire : « Je ne peux pas. » Il peut distinguer les objets et les présenter quand on les lui nomme.

10. — Il dit « pépé » pour pain; répond « peux pas » à toutes les questions. Agraphie complète.

19. — Le malade compte jusqu'à vingt, mais avec une prononciation presque incompréhensible. Il peut descendre au jardin.

A partir de ce jour, l'amélioration fit de rapides progrès, et quand le malade sortit, le 25 mars, il pouvait écrire, parler, et n'avait conservé qu'une certaine lenteur dans l'expression.

Le diagnostic porté avait été : *Embolie cérébrale dans le domaine de la troisième circonvolution frontale du côté gauche. — Origine cardiaque probable de l'embolie sans qu'il soit possible de déterminer les conditions cardiaques qui ont pu donner naissance à celle-ci.*

Deux ans et demi se passèrent durant lesquels mon ex-malade jouit d'une parfaite santé. Il remarquait seulement qu'il avait de la peine à monter les escaliers et qu'il s'essoufflait facilement. Le 16 juillet, à neuf heures du soir, il fabriquait une brioche, quand tout à coup il tomba, privé de connaissance. Le lendemain matin, je le vis en plein coma, les yeux fermés, la face pâle, marbrée de taches rouges, les pupilles punctiformes, avec une hémiplégie complète du côté gauche, sans atteinte de la sensibilité.

Pouls normal; artères très athéromateuses.

Mouvements automatiques du côté droit. Le malade gratte son ventre d'une manière continue, et quand on le recouvre, il gratte les draps. Ces mouvements, plus prononcés dans le bras, existent aussi dans la jambe.

Au cœur, bruits sourds, réguliers, remarquables seulement par leur lenteur.

Le malade meurt dans la soirée, sans avoir repris connaissance.

Autopsie. — Au niveau de la portion supérieure et interne de la troisième circonvolution frontale du côté gauche, on trouve une dépression cicatricielle jaunâtre et indurée, qui intéresse une grande partie en épaisseur de cette circonvolution.

En avant du pédoncule cérébral du même côté, on voit aussi une dépression qui forme comme le manche d'un vaste éventail cicatriciel qui part du pédoncule et rayonne jusqu'aux circonvolutions pariétales. Cet éventail, formé d'un tissu induré et creusé de vacuoles, ne permet plus d'établir de distinction nette entre les parties constituantes de cette région.

Dans l'hémisphère droit, on ne note que de la congestion, sans lésion localisée.

Le cœur, très volumineux, est couvert de fausses membranes anciennes qui le font adhérer au péricarde pariétal. Le ventricule gauche est très dilaté et très aminci. Il présente, à la coupe, une consistance friable et une teinte jaunâtre qui ne laissent aucun doute sur l'existence d'une myocardite. Dans l'oreillette gauche, très dilatée elle aussi, se trouve une masse de consistance gélatineuse, ayant six centimètres de long sur quatre de large, adhérente à la paroi auriculaire sur laquelle elle semble insérée. Cette masse a l'apparence d'une grappe de raisin, dont les grains auraient la grosseur d'un petit pois. Elle a un aspect gélatineux, demi-transparent; quelques points sont légèrement ecchymotiques. Tout autour de la tumeur, l'endocarde est épaissi, induré. Cette induration se propage jusque sur la valvule mitrale, qui a pris une certaine rigidité et est sensiblement insuffisante. — Le cœur droit renferme des caillots décolorés. — L'aorte n'est pas dilatée, ne présente pas d'athérome, mais les valvules sigmoïdes sont rigides et indurées, quoique pas notablement insuffisantes.

Dans l'artère carotide droite, dilatée, on trouve un gros caillot qui

oblitère complètement le calibre de l'artère et qui paraît s'être développé autour d'un grain détaché de la tumeur endocardique.

La rate, très volumineuse, entourée de périsplénite, est criblée d'infarctus anciens et récents.

Le foie a son volume normal. Il est tout à fait exsangue. La vésicule biliaire est remplie d'une bile d'apparence normale.

Les reins sont sains. Congestion intense aux deux bases des poumons.

La tumeur intra-cardiaque fournit au raclage un suc gommeux dans lequel on trouve des globules rouges du sang, des cellules rondes et fusiformes, très pâles. Sur les bords d'une coupe fraîche, on voit des capillaires assez larges, des cellules rondes ou ramifiées séparées par une substance muqueuse, transparente. Ces caractères se rapportent à la description classique de *myxome cellulaire*.

Les points sur lesquels je désire attirer l'attention sont les suivants :

1° La santé parfaite du malade, c'est-à-dire la tolérance du cœur pour une tumeur intra-cardiaque, qui ne se révèle que le jour où un fragment de la tumeur se détache et vient faire embolie dans l'encéphale. Cette tolérance du cœur est si absolue que, l'accident cérébral terminé, le patient reprend sa vie antérieure et demeure bien portant jusqu'au moment où se produit une dernière embolie, qui oblitère l'artère carotide.

2° La latence des infarctus spléniques dont la rate avait été criblée, sans qu'à aucune époque le malade ait attiré l'attention du côté de cet organe.

3° Le diagnostic pendant la vie de l'origine cardiaque de la première embolie, mais sans qu'il ait été possible de mettre une étiquette précise sur la nature de cette affection cardiaque. Celle-ci se traduisait par un bruit de souffle systolique mal localisé, et par une petitesse avec lenteur du pouls dont les tracés sphygmographiques ci-dessous donnent une assez bonne idée.

Ces tracés sont caractérisés par une faible et lente impulsion cardiaque indiquée par la brièveté et l'obliquité de la

ligne d'ascension, et par une ligne de descente longue, sans dicrotisme, presque horizontale.

5° Aucun des caractères ci-dessus n'a d'importance au point de vue du diagnostic, mais leur réunion peut prendre une certaine valeur et faire tout au moins soulever l'hypothèse d'une tumeur intra-cardiaque.

V

CONTRIBUTION A L'ANATOMIE PATHOLOGIQUE DE LA MALADIE DE BASEDOW

Par MM. A. JOFFROY et Ch. ACHARD

Parmi les théories nombreuses auxquelles la pathogénie de la maladie de Basedow a donné naissance, il n'en est plus guère que deux qui subsistent : l'une admet l'origine bulbaire des accidents, l'autre en place le point de départ dans le corps thyroïde. Toutes deux d'ailleurs ont ceci de commun qu'elles font intervenir un trouble des fonctions du bulbe pour expliquer le mécanisme de la plupart des symptômes. Mais tandis que pour la première de ces théories, l'intervention du bulbe est primitive, elle est pour la seconde un phénomène consécutif et en quelque sorte la deuxième étape du processus morbide.

Quant à déterminer par quel mécanisme se produit l'ensemble des accidents, — qu'ils procèdent du bulbe ou du corps thyroïde, — ni l'une ni l'autre théorie ne prétend sérieusement à l'heure actuelle y parvenir. Les hypothèses sans doute ne font pas défaut : on a incriminé des troubles relevant du grand sympathique ou du pneumogastrique, des modifications des fonctions du corps thyroïde consistant soit dans une intoxication par une substance nuisible que cet organe cesserait de détruire, soit dans la privation d'une substance utile qu'il aurait pour rôle de sécréter à l'état phy-

siologique. Mais aucune de ces hypothèses n'est actuellement susceptible d'une démonstration. La méthode expérimentale n'a fourni jusqu'à présent aucune solution satisfaisante. Les lésions nerveuses provoquées dans le bulbe chez les animaux n'ont reproduit que d'une manière bien imparfaite les troubles de la maladie de Basedow et n'apprennent rien d'ailleurs sur le point de départ du processus. D'autre part les expériences entreprises sur le corps thyroïde, et en particulier les ablations de cet organe, montrent bien qu'il est utile à l'économie, mais ne fixent nullement le mode précis de ses fonctions. C'est donc, en somme, à l'observation sur l'homme, à l'observation anatomo-clinique, qu'il faut encore, pour cette question comme pour tant d'autres en médecine, demander les renseignements les plus sûrs.

D'ailleurs, après une période de tâtonnements et d'insuccès, l'observation s'est engagée, depuis quelque temps surtout, dans la double direction qu'indiquaient les deux théories fondamentales de la maladie. On a recherché avec grand soin, grâce aux procédés nouveaux de coloration du tissu nerveux, l'état du bulbe, et l'on a quelquefois rencontré des altérations fournissant matière à discussion. On a aussi exploré histologiquement l'état du corps thyroïde et obtenu encore de ce côté des résultats dignes d'attention.

C'est pour apporter à cette enquête anatomo-clinique quelques documents de plus que, sans entrer actuellement dans tout le détail des discussions pathogéniques, nous publions les faits de maladie de Basedow, suivis d'autopsie, qu'il nous a été donné de recueillir dans ces dernières années. Quelques-uns ayant été déjà l'objet de travaux antérieurs, nous n'en donnerons ici qu'un résumé.

Obs. I. — Élisabeth Dub..., âgée de 52 ans, entrée le 18 novembre 1890, salle Barth, n° 4, à l'infirmerie de la Salpêtrière, dans le service de M. Joffroy.

Antécédents héréditaires. — Un de ses frères, sa mère, deux tantes et trois oncles maternels sont morts de tuberculose pulmonaire, ainsi qu'une tante et un oncle paternels. Son père est mort d'apoplexie.

Antécédents personnels. — Dans son enfance, cette femme a eu plusieurs maladies : croup, rougeole, coqueluche. A 7 ans, elle a commencé

à avoir des attaques de nerfs, provoquées par la moindre émotion, annoncées par une aura (sensation de boule, chaleur du visage, battements aux tempes) et caractérisées par un cri initial, des convulsions cloniques, l'incurvation du tronc en arc de cercle. A 13 ans, ces attaques convulsives cessèrent brusquement et furent remplacées par des évanouissements. La malade était fréquemment prise de tremblement.

A l'âge de 9 ans, à la suite d'un choc violent sur la partie inférieure du rachis, elle ressentit des douleurs longtemps persistantes, et on remarqua l'apparition d'une scoliose qui s'accentua plus tard.

Réglée à 18 ans seulement, la malade éprouvait fréquemment des douleurs abdominales aux époques menstruelles. Vers cet âge, à la suite d'une variole, les attaques de nerfs reparurent. En même temps se montrèrent des palpitations violentes, qui la firent soigner pendant deux ans pour une hypertrophie du cœur.

A 30 ans, douleurs articulaires, douleurs rachidiennes fréquentes, augmentation de la déformation rachidienne, malgré le port de plusieurs appareils, diminution de l'ouïe et de la vue.

Vers l'âge de 36 ans, pendant un séjour en Russie où elle contracta le typhus, et à la suite d'émotions, de chagrins et de privations de tout genre, elle éprouva un redoublement de ses douleurs rachidiennes et en ceinture, et des symptômes de maladie de Basedow apparurent. Elle dut alors s'aliter pendant vingt-deux mois, et on lui dit qu'elle était atteinte d'une maladie de la moelle épinière et de goître exophtalmique. C'est à cette époque qu'on commença à lui faire des piqûres de morphine : rapidement elle devint morphinomane.

D'après les renseignements donnés par la malade, la tuméfaction thyroïdienne atteignit au côté droit du cou le volume d'une grosse orange, tandis qu'à gauche elle était encore plus développée : la circonférence du cou mesurait 62 centimètres.

L'exophtalmie suivit une évolution parallèle à celle du goître : les yeux devenus énormes ne pouvaient plus être recouverts complètement par les paupières. Il y eut en outre des troubles oculaires; la malade voyait trouble comme au travers d'un brouillard; elle louchait, mais sans voir double. Ces troubles oculaires ont persisté pendant trois mois.

A cette époque aussi le tremblement était très marqué, au point d'empêcher la malade d'écrire et de faire aucun travail manuel. Les palpitations étaient très violentes; on aurait observé à la pointe du cœur une sorte de tremblement de la paroi thoracique, au dire de la malade. Elle ajoute qu'il y avait aussi des battements intenses dans la tumeur thyroïdienne et qu'on avait constaté à l'ophtalmoscope des battements des vaisseaux rétiniens. Il y eut encore à cette époque des troubles urinaires et digestifs : rétention d'urine fréquente, vomissements continus pendant six mois et même trois hématémèses. La sensibilité était aussi très atteinte ; il y eut d'abord une anesthésie générale portant aussi sur les sens spéciaux, puis de l'hyperesthésie cutanée.

Cette première atteinte de goître exophtalmique dura deux ans. Les accidents atteignirent leur summum en quinze mois, puis rétrocédèrent graduellement. Le traitement consista dans l'électrisation et dans les injections interstitielles pratiquées sept ou huit fois dans les diverses parties du corps thyroïde. La malade ne peut préciser la substance injectée; elle sait seulement qu'on parla de solution arsenicale.

Revenue en France, elle n'avait conservé de sa maladie que quelques accès de palpitations bien tolérés, lorsqu'en 1881, sous l'influence des mêmes causes morales que précédemment, à la suite de chagrins, une rechute survint. La tuméfaction thyroïdienne acquit le même degré que la première fois; il en fut de même de l'exophtalmie; mais les autres troubles oculaires ne se montrèrent pas. La tachycardie fut aussi intense, mais le tremblement fut très peu accusé. Enfin des attaques hystériques survinrent presque tous les jours pendant sept ou huit mois. La malade fut soignée dans le service de M. G. Sée par la digitale, le bromure de potassium, la vératrine et quelques autres médicaments.

Le summum des accidents fut atteint en trois mois, puis ils diminuèrent et disparurent au bout d'un an, sauf la tachycardie qui persista toujours plus ou moins. En outre, la malade conserva un état de malaise et d'affaiblissement, ainsi que des attaques hystériques.

Peu de temps après, se montrèrent des douleurs articulaires qui envahirent les quatre membres, rendirent la marche de plus en plus difficile et réduisirent la malade à un état d'impotence qui la fit entrer à la Salpêtrière.

État de la malade en 1891. — La malade peut se tenir debout, dans une attitude fortement voûtée, les mains appuyées sur le dossier d'une chaise. Elle peut ainsi avancer à petits pas en poussant la chaise devant elle et en traînant les deux pieds sur le sol, Elle peut, mais avec difficultés, descendre seule de son lit et y remonter. Au lit, les deux membres inférieurs, habituellement fléchis, peuvent être mis en extension assez facilement : ces mouvements provoquent de nombreux craquements articulaires. Les pieds peuvent s'élever à 30 centimètres environ au-dessus du plan du lit. Le réflexe rotulien, aboli à droite, est très affaibli à gauche. Aux membres supérieurs, la force musculaire est affaiblie également des deux côtés. Les doigts présentent des nodosités latérales, au niveau des articulations des phalanges avec les phalangines, et des phalangines avec les phalangettes.

Il n'y a pas d'atrophie musculaire. La sensibilité générale est conservée dans ses divers modes; il y a toutefois un retard manifeste de la perception. Le réflexe cutané plantaire est très accusé.

Le rachis présente une cyphose très accusée, avec une légère déviation scoliotique, occupant la région dorsale et formant une courbe convexe à droite. Au-dessus d'elle, la pression des apophyses épineuses,

à la région dorso-lombaire, est très douloureuse, et la peau est notablement hyperesthésiée.

Le cou ne paraît pas volumineux; il mesure 52 centimètres de circonférence au niveau de la saillie du cricoïde. Le corps thyroïde ne semble pas tuméfié; on y sent par le palper de petits noyaux d'induration, qui sont, probablement, les vestiges des injections interstitielles.

Il n'y a pas, à proprement parler, d'exophtalmie; cependant l'œil droit est un peu plus saillant que le gauche. Pas de paralysie de la musculature interne et externe de l'œil. La vue est très affaiblie. La surdité est complète, et c'est par écrit que la malade répond aux questions qu'on lui pose.

Les battements du cœur sont réguliers, et non accélérés (64 à 66 par minute); leur fréquence augmente peu (70) après un effort, tel qu'une tentative de marche. Pas de souffles cardiaques.

Il ne se produit pas de tremblement, même lorsque la malade tient les mains étendues pendant quelque temps.

Au commencement de mars 1893, la malade présenta les signes d'une pneumonie irrégulière, dont la résolution se fit mal, et elle succomba le 17 mars.

Autopsie. — Le cerveau est sain; mais son extraction est très difficile, à cause des nombreuses adhérences de la dure-mère.

La protubérance, le bulbe et la moelle ne présentent aucune lésion apparente. Le rachis ne présente aucune altération, même au niveau de la scoliose; les corps vertébraux examinés sur une section longitudinale sont parfaitement sains.

Les reins sont peu volumineux (118 grammes à droite, 120 grammes à gauche). La rate pèse 240 grammes. Foie muscade pesant 1 520 grammes.

Le poumon gauche est converti, à sa base, en un bloc d'hépatisation grise; le sommet, très adhérent à la paroi thoracique, contient une caverne grosse comme une pomme.

Le poumon droit, un peu adhérent au sommet, présente quelques lésions d'emphysème en avant. La base offre l'aspect de la splénisation.

Le cœur, un peu surchargé de graisse, présente une coloration feuille morte. Sur l'aorte, il y a quelques plaques d'athérome.

Le *corps thyroïde* est volumineux : il pèse 45 grammes; il est le siège d'une induration scléreuse dans la plus grande partie de son étendue. Mais, au milieu du tissu scléreux, on retrouve des portions dont la consistance est normale.

Il a été impossible de retrouver trace de thymus.

L'examen histologique ne montre aucune lésion de la *moelle*, ni du *bulbe*, ni de la *protubérance*. Le corps restiforme et le faisceau solitaire sont normaux des deux côtés.

Les *nerfs* pneumogastriques sont normaux, si ce n'est un très petit nombre de tubes dégénérés du côté gauche.

Pas de lésions dans le récurrent gauche.

Le grand sympathique, examiné du côté droit, est sain.

Il en est de même du tibial postérieur droit. Le tibial antérieur droit renferme seulement quelques tubes dégénérés en très petit nombre.

Le *corps thyroïde* présente sur les coupes un épaississement marqué des travées conjonctives : d'où résulte une accentuation très prononcée de la division en lobules. Par places le tissu fibreux, très développé, forme de véritables nœuds.

Parmi les vésicules thyroïdiennes, un assez grand nombre ont un contenu colloïde, et leurs dimensions sont normales. Beaucoup sont vides, ou du moins ne renferment pas de masses colloïdes, et possèdent une bordure cellulaire d'apparence normale. Enfin le plus petit nombre des vésicules est constitué par des amas cellulaires pleins.

Obs. II. — Marie Lar..., âgée de 54 ans, domestique, originaire de la Nièvre, entrée le 20 février 1889, salle La Rochefoucauld, n° 18, à la Salpêtrière, dans le service de M. Joffroy.

Antécédents héréditaires. — Le père et une sœur morts de phtisie.

Antécédents personnels. — Scarlatine à 16 ans. Réglée à 13 ans, jusqu'à 50 ans. Mariée à 20 ans. Pas de grossesse. Vers l'âge de 28 ans, elle a été prise de toux quinteuse, avec crachements de sang qui ont fait craindre l'existence d'une tuberculose pulmonaire.

Vers l'âge de 35 ans survinrent des troubles mentaux, des idées de tristesse, des idées de persécution, avec hallucinations de la vue, qui n'ont jamais cessé depuis cette époque, et qui ont amené la séparation d'avec son mari et l'internement de la malade à Sainte-Anne pendant quelque temps [1].

Il est difficile de dire à quelle époque remonte le goître exophtalmique. On apprend seulement de la malade que, lorsqu'elle était jeune fille, à un âge qu'elle ne peut préciser, elle eut un peu de goître qui disparut par l'application d'une pommade. C'est vers l'âge de 30 ans que la tuméfaction thyroïdienne se développa pour ne plus disparaître. Dès son jeune âge, la malade avait des palpitations; mais celles-ci ne sont devenues véritablement incommodes que depuis la ménopause, survenue vers 50 ans.

C'est aussi depuis cette époque que le tremblement, qui existait depuis l'âge de 25 ans et l'empêchait d'exécuter avec les mains des ouvrages fins, a acquis une assez grande intensité.

Il n'y a jamais eu d'exophtalmie bien apparente.

État de la malade à son entrée à l'hôpital. — Le corps thyroïde présente un gonflement notable, mais uniquement dans le lobe droit; son volume n'a pas varié depuis longtemps. La malade y ressent de temps

1. La description détaillée des troubles mentaux a été communiquée par M. Joffroy à la *Société médico-psychologique*, le 31 mars 1890.

en temps des battements; on y perçoit nettement un mouvement d'expansion, soit par la vue, soit par la palpation.

La malade se plaint de palpitations fréquentes, qui se produisent au moindre effort. Elle éprouve aussi, dans ces circonstances, une anxiété précordiale, avec sensation de constriction, qui l'oblige à s'arrêter et à prendre un point d'appui. Ces accès angineux, qui durent quelques secondes, s'accompagnent d'une sensation de crampe et de fourmillements dans le pli du coude, dans l'avant-bras et dans les trois derniers doigts de la main gauche, qui sont contracturés en flexion.

Le cœur ne paraît pas augmenté de volume; ses bruits sont éclatants, réguliers; le premier bruit a le caractère d'un roulement. Le pouls est d'ordinaire à 120, et beaucoup moins accusé à la radiale qu'à la carotide.

Le tremblement, menu, fréquent, s'exagère beaucoup sous l'influence de la moindre émotion. Lorsque la malade est debout, elle oscille verticalement; lorsqu'elle est assise et que ses pieds touchent le sol, ils sont agités d'un mouvement de pédale.

Les yeux ne paraissent pas saillants: la vue s'est affaiblie, paraît-il, depuis quelques années.

La malade a fréquemment des bouffées de chaleur au visage, qui devient rouge; on remarque sur la face quelques varicosités. Souvent, depuis une trentaine d'années, elle éprouve au lit une sensation de chaleur très forte qui l'oblige à se découvrir.

La sensibilité est intacte; le réflexe cutané plantaire, normal à gauche, est diminué à droite. Les réflexes rotuliens sont normaux des deux côtés.

Il y a environ trente respirations par minute.

Les fonctions digestives se font bien. Toutefois il y a assez fréquemment des périodes de boulimie durant huit ou quinze jours. Il s'est produit aussi vers l'âge de 50 ans une diarrhée abondante (50 selles par jour), indolente, très fétide, qui dura peu de temps. Actuellement la malade a de la tendance à la constipation.

Il y a un peu de polyurie; les urines contiennent des traces d'albumine. Les jambes sont enflées, surtout le soir. Depuis quelques années, fréquemment il survient de l'engourdissement des doigts de la main gauche (sensation de doigt mort), des crampes dans les mollets.

En mars 1890, lorsque la malade fut présentée par M. Joffroy à la Société médico-psychologique, son état s'était modifié : les troubles psychiques s'étaient développés, mais les symptômes de maladie de Basedow s'étaient atténués ; il y avait de plus des phénomènes asystoliques assez prononcés, avec un souffle mitral au premier temps, des battements cardiaques tumultueux, un pouls très irrégulier (84 par minute).

En mars 1891, l'asystolie a fait des progrès; l'œdème des jambes est très prononcé, le pouls est très irrégulier et fréquent (116-120);

les battements cardiaqus sont faibles et sourds; ils ne s'accompagnent pas de souffle. Il y a une bronchite habituelle. Le malade a beaucoup maigri; ses forces sont beaucoup diminuées.

Mort le 11 avril 1891.

AUTOPSIE. — Les poumons sont le siège d'un œdème très notable. Foie muscade. Rate volumineuse et dure. Reins congestionnés et volumineux (à droite 150 gr.; à gauche 215). Leur surface présente des cicatrices déprimées d'infarctus; le rein gauche présente aussi un infarctus plus récent.

Le cœur, surchargé de graisse, présente à la base quelques plaques blanchâtres de péricardite ancienne et quelques plaques rougeâtres et granuleuses de péricardite récente. Le péricarde contient une certaine quantité de liquide.

Le ventricule gauche est notablement épaissi; la coloration du muscle est à peu près normale. L'oreillette gauche est distendue par des caillots récents. L'oreillette droite, au niveau de laquelle se trouve le principal foyer de péricardite, renferme un caillot fibrineux, décoloré, grisâtre, long de 5 à 6 centimètres et épais d'un centim. et demi, au centre duquel se trouve un foyer pseudo-kystique rempli de liquide puriforme. Pas de lésions des orifices cardiaques. Pas d'athérome aortique.

Le *corps thyroïde* est notablement hypertrophié. Les deux lobes sont très distincts. Le droit pèse 60 gr., le gauche 45 gr. Tous deux sont kystiques, surtout le gauche. Sur une coupe le tissu glandulaire est sillonné de travées blanchâtres, de consistance fibreuse, on y trouve des plaques rouges ou rosées, irrégulières, d'autres jaune d'ocre, enfin quelques taches d'un bleu foncé, ce qui donne à la coupe un aspect marbré. Le lobe droit ne présente qu'un très petit nombre de cavités kystiques; à ses deux pointes le tissu paraît sain. Quant au lobe gauche, il présente sur une coupe trois parties très distinctes : 1° un grand kyste capable de contenir une amande, 2° une partie de même dimension, de couleur café au lait, et dont le tissu est friable, 3° une petite partie ayant les dimensions d'une noisette et dont l'aspect et la couleur rappellent le tissu sain.

L'examen histologique montre, dans la plus grande partie de l'organe, les particularités suivantes :

Un très grand nombre de vésicules, à l'état de repos, sont remplies de cellules petites, granuleuses, pourvues d'un noyau bien coloré et relativement volumineux; ces vésicules sont dépourvues de matière colloïde. Certaines d'entre elles, au lieu d'être remplies de cellules, présentent une lumière qui paraît vide. D'autres, en grand nombre, sont complètement oblitérées et forment simplement un amas de cellules indistinctes. Souvent ces blocs cellulaires ont un contour irrégulier ou ovalaire; ils ne paraissent pas toujours répondre à de véritables vésicules: on en voit en effet qui sont allongés, en boyaux pleins et très probablement néoformés. Enfin on observe sur les coupes quelques vésicules qui contiennent

une masse colloïde et dont les cellules sont aplaties, en bordure.

Dans la partie kystique, on voit des lames de tissu fibreux séparées par des couches conjonctives à texture plus lâche et présentant de grands espaces lymphatiques. Ces couches fibreuses entourent des portions uniquement formées de tissu conjonctif très lâche, d'aspect muqueux et œdémateux. Dans ce tissu les espaces lymphatiques sont élargis, les mailles conjonctives sont distendues par un exsudat clair ou finement granuleux et contiennent de nombreux leucocytes, ainsi que des globules rouges formant parfois de véritables hémorrhagies interstitielles. Dans ce tissu, on trouve des vésicules petites, dont les cellules sont granuleuses, à contour indistinct, et qui renferment quelques boules colloïdes.

Dans certaines parties scléreuses de la glande, quelques vaisseaux ont des parois très épaissies.

La *moelle*, le *bulbe* et la *protubérance* ne présentent pas d'altération. Le corps restiforme et le faisceau solitaire sont intacts.

Pas d'altération du nerf grand sympathique et du pneumogastrique droit. Le pneumogastrique gauche renferme un très petit nombre de tubes en dégénérescence wallérienne.

Obs. III (publiée dans ces *Archives*, janv. 1891, p. 91).

Louise J..., âgée de 30 ans, entrée le 6 octobre 1882, salle Pinel, n° 13, dans le service de M. Joffroy.

A 28 ans, début des attaques épileptiformes, qui se reproduisirent par séries avec une grande fréquence, suivies de délire et de divers troubles mentaux. Il y avait aussi des mouvements choréiformes du membre supérieur gauche, persistant dans l'intervalle des attaques. L'exophtalmie fut remarquée à 33 ans; puis le tremblement, la tachycardie et les battements carotidiens. Il n'y avait pas de goître apparent.

A 37 ans, à la suite d'un véritable état de mal, la malade tombe dans le coma et meurt.

A l'autopsie on trouve une syringomyélie qui avait été absolument méconnue pendant la vie et une dilatation angiomateuse des veines dans le lobe occipital de l'hémisphère droit et sur la partie postérieure de la pie-mère spinale, principalement à la partie supérieure du renflement cervical.

Le *bulbe* est respecté par la lésion syringomyélique. L'examen microscopique montre seulement une distension générale de ses vaisseaux; mais les corps restiformes et les faisceaux solitaires sont normaux.

Les *nerfs* grand sympathique et pneumogastrique, examinés du côté droit, ne présentent pas d'altérations.

Le *corps thyroïde* présente un volume normal; mais il est le siège de lésions histologiques. La plupart de ses vésicules sont énormément distendues par de la matière colloïde; elles sont rompues souvent les unes dans les autres, et l'on peut voir en différents points des coupes les

vestiges de ces cloisons rompues. Les petits kystes ainsi formés par la confluence de plusieurs vésicules sont séparés par des cloisons conjonctives extrêmement minces, revêtues d'épithélium aplati, détaché par place, et contenant de très fines granulations graisseuses que l'acide osmique met en évidence. Les vaisseaux de l'organe sont gorgés de sang.

Le corps pituitaire ne présente pas de lésion.

Obs. IV (publiée dans ces *Archives*, mai 1893, p. 406).

Clémentine B..., âgée de 49 ans, entrée le 29 mars 1885, salle Rostan, n° 23, dans le service de M. Joffroy à la Salpêtrière.

Début à 43 ans, à la suite d'une attaque avec perte de connaissance; troubles de la marche, exophtalmie. Puis apparition de douleurs fulgurantes, de crises gastriques, d'une arthropathie du genou et d'autres symptômes de tabes.

Entrée à la Salpêtrière à 49 ans, elle présente, outre les signes du tabes, une exophtalmie très accusée, du tremblement et un peu de tachycardie, mais pas de goître apparent. En outre, elle était hystérique.

La malade étant morte de tuberculose pulmonaire à 55 ans, on trouve à l'autopsie le *corps thyroïde* volumineux et pesant 46 grammes.

Les lésions des *centres nerveux* sont celles du tabes. Dans le bulbe, la sclérose occupe les cordons de Goll et une zone mince qui s'étend obliquement du noyau du faisceau grêle en dedans, jusqu'au noyau du corps restiforme en dehors. Il n'y a pas d'altération du corps restiforme ni du faisceau solitaire.

Les nerfs des membres présentent quelques altérations dégénératives. Le grand sympathique droit est sain. Le pneumogastrique droit renferme quelques tubes en dégénérescence wallérienne.

L'examen histologique du *corps thyroïde* y montre des vésicules a divers stades d'évolution. Un assez grand nombre de cavités sont kystiques et remplies de matière colloïde. Il y a aussi une grande quantité de vésicules petites, renfermant de petites cellules en abondance. Le tissu conjonctif interstitiel présente un léger degré de sclérose.

Obs. V. — Haut..., morte en décembre 1889. Goître exophtalmique. Observation purement anatomique.

Les centres nerveux ont été seulement examinés. A la région lombaire, la moelle est le siège d'une sclérose très prononcée qui intéresse à peu près toute l'étendue des cordons postérieurs; la pie-mère est épaissie en cet endroit. A la région cervicale, la moelle présente un peu de sclérose au niveau de la partie postérieure des cordons de Goll. Mais la lésion principale est dans les cordons de Burdach, respectant à peu près entièrement les zones marginales de Westphal.

Dans le bulbe et la protubérance on remarque que les faisceaux solitaires présentent un léger degré d'atrophie. Les tubes nerveux qu'ils renferment semblent plus rares qu'à l'état normal, tant dans la boucle

du faisceau que dans sa portion longitudinale. Mais on n'y observe d'ailleurs pas de tubes en voie de dégénérescence. Les corps restiformes ne présentent pas de lésions.

Obs. VI. — Hug..., âgée de 37 ans, lingère, entrée le 28 janvier 1889, salle Louis, n° 9, à l'infirmerie de la Salpêtrière, dans le service de M. Joffroy.

Réglée à 16 ans, la malade eut à 18 ans une suppression des menstrues qui dura neuf mois. Quelque temps après, elle eut un érysipèle de la face qui fut suivi d'une nouvelle suppression des règles. Celles-ci sont normales depuis l'âge de 21 ans. Un an après l'érysipèle la malade remarqua qu'elle engraissait rapidement, qu'elle enflait; en même temps son appétit augmentait.

« A 23 ans, dit M. Hartmann [1], qui observa la malade quelques années avant nous, les yeux, au dire de la malade et de sa mère, devinrent très saillants ; en même temps le cou augmenta de volume, fut plus gros qu'il ne l'est actuellement, et la malade eut, chose nouvelle, des accès de palpitations. A quatre ou cinq reprises, elle eut des crises nerveuses avec cris, contorsions, perte de connaissance. En même temps, le caractère changea, la malade devint facilement irritable; à cette époque, dit-elle, elle pleurait pour un rien. Le médecin, M. Crestey, qu'elle alla consulter à deux reprises, la traita pour un goître exophtalmique. Au bout de quelque temps, l'exophtalmie et le volume du cou diminuèrent, mais à la même époque elle fut prise d'une grande faiblesse qui persista depuis. »

Puis apparut une tuméfaction des téguments, localisée primitivement aux pieds et qui progressivement, dans l'espace de quelques mois, envahit les cuisses, le tronc, les membres supérieurs et la face. Depuis lors cette tuméfaction myxœdémateuse n'a pas subi de modifications. En même temps la respiration devint un peu plus difficile et la parole se ralentit.

Les fonctions digestives s'accomplissaient normalement, et, à part trois ou quatre crises de petite hystérie qui ont eu lieu dans l'espace de deux années, on ne trouve aucun phénomène saillant dans l'évolution de la maladie [2].

État de la malade à son entrée à la Salpêtrière. — Le facies est bouffi et hébété. Les yeux sont sans expression; les paupières font autour d'eux des bourrelets saillants; la paupière supérieure surtout est fortement proéminente. Le nez est épaté, déprimé à la base. La bouche est tombante, les lèvres et les oreilles épaisses, le menton court

1. Hartmann, Observation de myxœdème. (*France médicale*, 17 et 19 juin 1884, p. 867 et 881.)

2. D'après des renseignements complémentaires qui nous ont été obligeamment fournis par M. Hartmann, la pression artérielle, mesurée par M. Fr. Franck, était inférieure de 4 cc. de mercure à la normale.

et arrondi, à double saillie. La coloration rouge pâle des joues tranche sur le teint uniformément jaune verdâtre du visage. Les reflets verdâtres sont particulièrement accusés au niveau des paupières inférieures et au voisinage des narines. Les muqueuses labiales sont ternes, mais non entièrement décolorées. La consistance des téguments épaissis est dure, et la pression la plus forte exercée avec le doigt n'y détermine pas de dépression en godet.

Les cheveux sont rares, surtout sur la partie médiane du crâne. Ils sont épais, d'une couleur rouge brun. On remarque sur le crâne des taches jaunâtres, pigmentées. Le cou est volumineux et se continue presque sans ressaut avec la face. Le pli cutané y est fort épais et prouve d'une façon évidente que l'hypertrophie siège dans les téguments. Par la palpation on constate le relief normal des cartilages du larynx, mais on n'arrive pas à percevoir le corps thyroïde, qui semble entièrement disparu. On ne trouve à sa place que quelques nodules de consistance fibreuse.

Toutes les autres parties du corps sont le siège de la même infiltration myxœdémateuse. La face dorsale des mains est recouverte par une peau assez mince, rugueuse, sèche, fendillée. Ces caractères disparaissent au niveau des deux dernières phalanges des doigts; ils n'existent pas non plus à la paume de la main. On les retrouve, mais moins prononcés, sur la face antérieure des jambes. Aux poignets, l'infiltration myxœdémateuse est plus prononcée que partout ailleurs.

Il n'existe aucun trouble dans les mouvements; la malade se lève et marche facilement. Mais la fatigue survient promptement, et l'ascension d'un escalier lui est particulièrement pénible. Force dynamométrique des mains : 12 à droite, 18 à gauche.

La langue est un peu pâle, étalée, volumineuse. Les contours des narines sont arrondis, épaissis; la muqueuse des fosses nasales est le siège d'une tuméfaction générale, particulièrement au niveau du cornet moyen du côté gauche; elle ne cède pas sous la pression d'une sonde. Le pharynx est normal. Les cordes vocales ne sont pas épaissies, mais présentent de la parésie des dilatateurs glottiques; elles n'arrivent au contact qu'après une série d'oscillations successives (nystagmus des cordes vocales). (Examen rhinoscopique et laryngoscopique pratiqué par M. Ruault.) La voix est faible, multitonale, saccadée par suite de la gêne respiratoire.

Le rythme respiratoire est un peu accéléré (28 à 30 par minute); pas de signes physiques thoraciques.

Les battements du cœur sont normaux. Pouls : 80.

Pas de troubles digestifs. Urines en quantité normale (1 140 cc. par jour), de couleur pâle, à réaction acide. Densité 1 015. Pas de sucre ni d'albumine. Résidu sec, 38 grammes par litre; urée, 14gr,16; chlorures, 6gr,5; phosphates, 1gr,74.

Pas de troubles de la sensibilité générale et spéciale. Pas de trem-

blement ni de contractures. Les réflexes tendineux sont un peu faibles.

Le sommeil est bon et régulier. La malade ne dort pas dans la journée.

L'intelligence est relativement assez bien conservée. La malade est devenue un peu plus apathique; sa mémoire s'est un peu affaiblie depuis six ans; les efforts d'intelligence la fatiguent plus vite qu'autrefois; elle ne peut lire bien longtemps, mais sa raison n'est nullement altérée. C'est la difficulté de la respiration qui gêne surtout sa conversation. Son caractère est doux et facile.

Le 20 septembre, la malade est prise de troubles dyspeptiques, sans



Fig. 1. — Coupe du corps thyroïde (Obs. VI).
On voit au milieu du tissu de sclérose quelques vestiges de vésicules thyroïdiennes.

fièvre. Elle tombe dans l'abattement. La température périphérique et centrale s'abaisse, et la malade meurt le 26 septembre.

Autopsie. — La plèvre gauche est le siège d'un épanchement citrin de 2 litres environ. Elle présente en outre de nombreuses petites tumeurs, aplaties ou allongées, dont les dimensions varient de celles d'une noix à celles d'un pois. Quelques-unes sont sessiles, d'autres pédiculées ou libres dans la cavité pleurale. A la coupe elles présentent une consistance ferme et élastique. L'examen microscopique y montre la structure du fibro-sarcome; à la surface des tumeurs, on trouve des faisceaux fibreux entre-croisés; dans la profondeur se voient des tourbillons de cellules fusiformes dans un stroma fibreux assez riche.

Les bases des deux poumons sont atélectasiées.

Le péricarde contient 500 grammes de liquide citrin. Son feuillet viscéral est épaissi. Le cœur paraît normal. Athérome aortique peu prononcé.

Foie normal. Rate petite et ferme. Reins normaux; pas de lésions histologiques.

Rien à noter dans les organes génito-urinaires, si ce n'est la présence d'un petit kyste dans l'ovaire droit.

L'encéphale ne présente pas de lésion; il pèse 1 200 grammes. Pas de lésions histologiques dans divers fragments examinés, si ce n'est la présence d'un petit foyer d'hémorrhagie capillaire dans une gaine périvasculaire de la première circonvolution frontale.

La dissection du cou montre que le *corps thyroïde* est remplacé par une masse fibreuse qui a conservé plus ou moins bien la forme des lobes latéraux; cette masse, dont l'épaisseur atteint à peine 1 centimètre, est très adhérente à la trachée. Les artères qui s'y rendent ont un calibre très réduit.

L'examen histologique de cette masse thyroïdienne montre qu'elle est formée surtout de tissu fibreux au milieu duquel on rencontre des vésicules adipeuses en assez grand nombre. Cette masse est parcourue par des artères à parois très épaissies et présentant des altérations manifestes d'athérome. En outre on découvre dans le tissu fibreux de petits amas cellulaires, en fort petit nombre, qui représentent les vestiges des vésicules. Ces amas forment des groupes d'une dizaine environ. Chacun d'eux est constitué par quelques cellules accolées, à protoplasma granuleux et à contours indécis. Ils sont séparés les uns des autres par de minces travées conjonctives. De plus, au milieu du tissu fibreux, dans lequel les noyaux cellulaires sont assez nombreux, on trouve parfois de petits amas d'éléments embryonnaires dans lesquels il est impossible de retrouver des restes de vésicules.

La *moelle*, le *bulbe* et la *protubérance* ne présentent pas d'altération. Intégrité du faisceau solitaire et du corps restiforme. Pas de lésions des nerfs grands sympathiques, pneumogastriques, récurrent droit, musculo-cutané.

La peau, examinée par M. Balzer, ne présente d'autre modification que l'abondance du tissu adipeux.

Un certain nombre de particularités nous paraissent devoir être relevées dans les observations qui précèdent.

Au point de vue clinique, la première observation est un exemple de guérison à peu près complète de la maladie, qui ne s'est guère manifestée que sous la forme de deux poussées successives.

Il est intéressant aussi de noter avec quelle fréquence la

maladie de Basedow s'est associée dans ces cas avec d'autres états morbides : l'hystérie (obs. I, IV et VI), la syringomyélie et un angiome veineux du cerveau (obs. III), le tabes (obs. IV), le délire mélancolique (obs. II). Mais, sous le rapport des associations de ce genre, l'observation VI est assurément la plus instructive : elle montre le syndrome goître exophtalmique apparaissant au début du développement du syndrome myxœdème. Or le myxœdème étant généralement reconnu comme une affection produite par l'atrophie du corps thyroïde, on est amené à se demander (comme M. Hartmann en 1884, à propos de cette même malade, l'avait déjà fait, mais sans l'affirmer) s'il n'y a pas un lien étroit entre ces deux états morbides, et s'il ne s'agit pas là de deux affections qui dériveraient d'une même cause ayant son siège dans le corps thyroïde.

Il nous paraît que cette combinaison n'est nullement fortuite, et nous en connaissons d'ailleurs plusieurs autres exemples. Kovalevski[1] a observé un cas dans lequel le myxœdème s'est développé chez une femme atteinte de goître exophtalmique. Sollier[2] rapporte deux observations dans lesquelles on voit des accidents de goître exophtalmique apparaître avec le myxœdème. Harris et Wright[3] signalent dans un cas la production d'une tuméfaction du cou plusieurs années avant le développement du myxœdème. Récemment von Jacksh[4] a publié aussi un fait de maladie de Basedow avec myxœdème chez le même malade et Bowles[5] a vu deux fois le gloître exophtalmique précéder le myxœdème[6].

Peut-être s'agit-il là d'une poussée hypertrophique, se manifestant au début ou dans le cours d'une affection sclérosante du corps thyroïde. En tout cas, il nous semble que l'apparition du goître exophtalmique pendant l'évolution d'un

1. Kovalevski, *Arch. de neurologie*, 1889, t. XVIII, p. 427.
2. Sollier, *Rev. de médecine*, déc. 1891, p. 1000.
3. Harris et Wright, *Lancet*, april 9, 1892, vol. I, p. 758.
4. Von Jacksh, *Soc. des médecins allemands de Prague*, janv. 1893.
5. *Med. Soc. of London*, oct. 16, 1893.
6. Dans le même ordre d'idées on peut citer le fait de Hadden (*Clinic. Soc. of London*, febr. 1885) qui a observé deux sœurs, dont l'une était atteinte de goître exophtalmique, l'autre de myxœdème.

myxœdème est un argument d'un grand poids en faveur de l'origine thyroïdienne de la maladie de Basedow.

Au point de vue anatomo-pathologique, nos observations mettent en relief l'absence habituelle de lésions du système nerveux dans la maladie de Basedow. Si l'on met hors de cause, en effet, les lésions de la syringomyélie et du tabes dans les observations III et IV[1], on voit que les altérations du bulbe, et en particulier celles du faisceau solitaire et du corps restiforme, données comme appartenant en propre au goître exophtalmique, faisaient ici défaut. Le seul cas où nous ayons noté une atrophie du faisceau solitaire, légère à vrai dire, n'a pas une bien grande valeur, car il s'agit d'un fait purement anatomique; et ce qui achève d'ôter à cette constatation toute valeur positive, c'est qu'il existait en même temps une sclérose médullaire qu'on ne saurait évidemment rattacher à la maladie de Basedow.

Les autopsies que nous avons pratiquées nous ont aussi démontré la fréquence des altérations thyroïdiennes : celles-ci n'ont fait défaut dans aucun des cas où le corps thyroïde a été examiné. Alors même que l'organe ne paraissait pas modifié pendant la vie, il s'est montré hypertrophié à l'autopsie (obs. I et IV), ou bien, s'il avait gardé son volume normal, l'examen histologique y a révélé des altérations de structure (obs. III). Déjà M. J. Renaut[2], Möbius, ont attiré l'attention sur des faits semblables, et récemment MM. Marie et Marinesco[3] en ont publié un nouvel exemple.

1. Nous avons discuté dans un travail précédent (Voy. ces *Archives*, 1893, p. 404), à propos du cas qui fait le sujet de notre observation IV, la question des rapports existant entre les lésions bulbaires du tabes et le goître exophtalmique. Depuis la publication de ce travail, MM. Marie et Marinesco (*Rev. neurologique*, 1893, p. 250) ont rapporté une nouvelle observation de maladie de Basedow combinée au tabes : ils ont trouvé dans ce cas des altérations du faisceau solitaire et de la racine ascendante du trijumeau.

2. J. Renaut (de Lyon), *in* Thèse de Bertoye (Lyon, 1888), signale la présence de petits kystes à parois dures, et l'existence constante d'une thyroïdite interstitielle, ayant, selon lui, pour conséquence l'annulation du réseau lymphatique extrêmement riche du corps thyroïde.

3. *Loc. cit.*

Ces faits sont importants parce qu'ils enlèvent à la théorie nerveuse l'argument tiré de l'intégrité apparente du corps thyroïde. Il lui enlèvent aussi cet autre argument, qui semble l'un des plus solides, et qui repose sur le début parfois soudain des accidents de la maladie de Basedow, à la suite d'une violente émotion par exemple. En effet, il se pourrait en pareil cas que la lésion thyroïdienne existât de plus ou moins longue date d'une façon latente, sans hypertrophie apparente : dès lors, la cause occasionnelle invoquée comme l'origine première des accidents aurait simplement agi en grossissant des symptômes effacés jusque-là et en provoquant, dans l'évolution latente d'une maladie de Basedow méconnue, une de ces poussées aiguës comme il s'en produit fréquemment de semblables, dans les mêmes circonstances, au cours de la maladie confirmée. N'est-ce pas ainsi qu'un traumatisme met parfois en évidence un mal de Pott, une coxalgie, un néoplasme ignorés?

En même temps que la fréquence des altérations thyroïdiennes, il importe de signaler aussi leur grande diversité. Si on laisse de côté l'observation VI, dans laquelle l'atrophie scléreuse du corps thyroïde ne représentait plus que des lésions de myxœdème, on remarque que, dans les quatre autres observations où le corps thyroïde a été examiné, la nature et la répartition des altérations ne sont point comparables. Ainsi l'observation III se distingue des autres par la distension kystique des vésicules, entraînant un amincissement atrophique, par compression, des cloisons interstitielles. Dans les autres cas, ce qui domine, au contraire, c'est, pour l'élément parenchymateux, la diminution de la fonction sécrétoire, ou du moins la disparition plus ou moins étendue de la substance colloïde, la vacuité des vésicules, leur transformation en amas cellulaires pleins, et même, comme dans l'observation II, leur tendance à la néoformation adénomateuse. Quant au tissu conjonctif interstitiel, ou bien il est le siège d'une sclérose assez légère, ou bien, comme dans l'observation II, la sclérose s'accompagne d'une sorte de distension œdémateuse avec hémorrhagies interstitielles et infiltration leucocytique.

Cette diversité des lésions conduit à se demander s'il ne s'agit pas là de processus variés frappant le corps thyroïde et produisant un syndrome thyroïden uniforme, qui serait le goître exophtalmique et qui pourrait être comparé à d'autres grands syndromes, tels que l'urémie et l'ictère grave, engendrés par des lésions de causes diverses.

Un dernier trait qui ressort de nos observations anatomiques, c'est la ressemblance des lésions, dans certains cas, avec celles du goître vulgaire (kystes, sclérose, etc.). Il n'y a rien, au point de vue anatomique, qui puisse distinguer le goître simple du goître de la maladie de Basedow. Cette constatation se concilie fort bien, il est bon de le remarquer, avec les faits, qui ne sont pas exceptionnels, dans lesquels on a vu les symptômes de la maladie de Basedow se développer chez des sujets porteurs d'un goître plus ou moins ancien et endémique. Il est vrai que certains auteurs ont cherché à distraire les faits de cet ordre du cadre de la maladie de Basedow et les ont qualifiés de « faux goîtres exophtalmiques » ou encore de « goîtres exophtalmiques chirurgicaux. »

Mais si l'on examine attentivement les faits, on n'y reconnaît vraiment pas les éléments d'une distinction légitime. L'anatomie pathologique ne les fournit point, nous venons de le dire. La clinique, d'autre part, ne permet pas d'établir une séparation radicale entre ces goîtres exophtalmiques prétendus faux et les symptômes si nombreux, si variés et si mobiles de la maladie de Basedow classique. La thérapeutique elle-même n'autorise pas cette distinction, puisque certains cas de maladie de Basedow ont pu être améliorés par des opérations pratiquées sur le corps thyroïde. Ainsi, d'accord avec Möbius, nous pensons que ces faux goîtres exophtalmiques doivent rentrer dans le cadre de la maladie de Basedow, et il n'est pas douteux qu'il s'agisse là d'une altération thyroïdienne primitive.

En résumé, des constatations anatomiques que nous avons faites relativement à l'état du corps thyroïde découlent de puissants arguments en faveur de l'origine thyroïdienne de la maladie. Quant à la nature de ces lésions, à la manière

dont elles agissent pour produire les symptômes de l'affection, c'est ce qu'il est impossible de préciser actuellement.

Nous le répétons, les théories qui se partagent aujourd'hui la pathogénie du goître exophtalmique ne sont pas susceptibles d'une démonstration : ce ne sont encore que des hypothèses. Mais nous croyons que le meilleur moyen d'arriver à la solution du problème est de rassembler le plus grand nombre possible de faits examinés aux points de vue spéciaux que nous nous sommes attachés à faire ressortir.

VI

NOTE SUR UN CAS D'ASCITE LAITEUSE NON CHYLEUSE

Par M. G. LION, chef de clinique de la Faculté.

I. — ÉPANCHEMENTS CHILIFORMES, ÉPANCHEMENTS LAITEUX.

On décrit ordinairement sous les noms d'hydropisie laiteuse, d'ascites chyliforme, huileuse ou graisseuse, des épanchements de coloration blanc jaunâtre, opaques, légèrement opalescents par transparence, ayant l'aspect du lait ou du liquide qui circule dans les vaisseaux chylifères, et présentant, au microscope, les caractères d'une émulsion de graisse.

Les nombreux travaux publiés sur ce sujet, depuis Vernage jusqu'aux mémoires les plus récents de M. Straus, M. Letulle, Mme Péré, M. Depoix et M. Lancereaux, semblent établir une synonymie absolue entre les termes d'ascite laiteuse et d'ascite chyliforme ; dans toutes les observations rapportées, la présence de la graisse émulsionnée paraît en effet être la cause de l'aspect particulier du liquide.

Cette note a pour objet de montrer que l'ascite laiteuse n'est pas forcément graisseuse, et qu'à côté de l'épanchement chyliforme tel qu'il a été décrit jusqu'à ce jour, il y a place pour une autre variété, de nature spéciale, conséquence de la production et de la dissolution d'une substance albuminoïde très voisine de la caséine.

Observation. — La nommée B... Anne, âgée de 57 ans, blanchisseuse, entre une première fois, le 20 avril 1892, dans le service de M. le professeur Peter, à l'hôpital Necker, salle Trousseau, lit n° 22.

Antécédents. — Père mort à l'âge de 40 ans d'une pneumonie qui l'a enlevé en huit jours. Mère morte à l'âge de 70 ans. Grands parents, oncles, tantes morts à un âge avancé. Un seul frère, mort pendant son service militaire (?).

La malade est mariée depuis trente-cinq ans. Son mari est bien portant. Elle a eu deux enfants, le premier il y a trente-quatre ans, le second il y a 24 ans. Les couches ont été normales. Les deux enfants sont morts, l'un en nourrice, l'autre, encore jeune, du croup. Les règles ont toujours été régulières. Elles se sont montrées à 18 ans et ont cessé à 54 ans sans aucun phénomène anormal. Pas de maladie grave. Varices; ulcère variqueux.

La malade boit plus d'un litre de vin par jour; elle prend le café et un verre de liqueur après chacun des deux principaux repas.

Début. — Vers la fin du mois de janvier 1893, la malade a ressenti de la gêne et a dû se dégrafer à la suite des repas. Elle s'est aperçue en même temps que son ventre grossissait. Elle n'a éprouvé toutefois aucune douleur et n'a jamais constaté de perte vaginale d'aucune sorte.

La taille a continué à grossir en février et en mars, et fin mars, le port du corset est devenu impossible. Tandis que le ventre augmentait ainsi progressivement de volume, le reste du corps maigrissait considérablement. Et cependant la malade ne ressentait pas de troubles digestifs et n'avait pas de dégoût pour les aliments. C'est l'oppression causée par l'ascite qui l'amène à l'hôpital le 20 avril.

État actuel. — Elle est amaigrie, son facies est pâle, un peu jaunâtre; les téguments du corps présentent une décoloration assez marquée. La langue est bonne, l'appétit conservé, il existe une constipation peu prononcée. Pas de pituites le matin à jeun; quelques nausées de temps à autre. La température est normale.

Ascite considérable : ventre distendu, présentant la forme du ventre de batracien; liquide libre, limité supérieurement par une ligne courbe de matité, à concavité supérieure, contournant l'ombilic. Peau du ventre sillonnée par un réseau veineux assez marqué à droite. Une ponction donne 8 litres d'un liquide citrin qui a toutes les apparences du liquide d'ascite ordinaire et n'attire l'attention par aucun caractère spécial. Le foie est alors exploré; il mesure 10 centimètres à peine.

On porte le diagnostic de cirrhose atrophique.

La malade sort de l'hôpital le 7 mai.

Elle rentre de nouveau, le 9 juin 1892, salle Trousseau, lit n° 15.

Elle raconte alors qu'elle a eu, depuis la ponction, des pertes blanches d'odeur très accentuée. Elle a consulté le Dr Leblond, médecin de Saint-Lazare, qui l'a adressée à M. Tillaux avec le diagnostic de tumeur abdominale. Ce dernier a jugé le cas inopérable et s'est contenté de retirer par la ponction 8 litres de liquide citrin.

L'amaigrissement et l'anémie ont fait de notables progrès depuis le premier séjour de la malade à l'hôpital. L'état de maigreur des mem-

bres et de la face contraste avec le développement de l'abdomen. Les téguments sont pâles, les pommettes saillantes, couvertes de varicosités, les conjonctives sont décolorées. La langue est bonne; l'appétit est excellent; tous les aliments sont également agréables. Quand l'ascite devient considérable, elle détermine de l'oppression, gêne l'alimentation et la malade dit éprouver un véritable supplice de ne pouvoir manger à sa faim.

Légère constipation.

Le ventre est distendu par l'ascite qui s'est reproduite rapidement. A sa surface existe un réseau veineux qui se détache nettement à droite sur la peau très blanche. A gauche, les veines sont apparentes mais à un moindre degré.

Pas d'œdème des membres inférieurs. Varices.

Rien au cœur ni dans les vaisseaux.

Rien dans les poumons.

Depuis la première ponction, pertes vaginales de coloration blanche, d'odeur très accentuée. Pas de pertes rouges.

La ponction est immédiatement pratiquée et l'on retire 8 lit. 500 d'un *liquide laiteux*.

Le ventre vide, on pratique le palper abdominal. Il est impossible de trouver ainsi aucune tumeur. Le foie mesure 10 centimètres dans son diamètre vertical. La rate est impossible à délimiter. On pratique le toucher vaginal. C'est à peine si on peut introduire la moitié de l'index dans le vagin; on arrive de suite sur une masse dure, résistante, immobilisée, enclavée dans le petit bassin, au centre de laquelle on sent une partie ramollie, déchiquetée, un peu saignante qui représente le col. Le doigt ramène un peu de mucus sanglant d'odeur *sui generis* très prononcée.

12 *juin*. — Depuis le toucher pratiqué le 9 juin, la malade perd un liquide roussâtre.

19 *juin*. — Nouvelle ponction, 8 litres de liquide laiteux.

1er *juillet*. — Nouvelle ponction, 6 litres du même liquide.

9 *juillet*. — Nouvelle ponction, 6 lit. 200 du même liquide. Après la ponction l'abdomen est encore très gros et offre à la palpation comme une induration profonde.

17 *juillet*. — Depuis quelques jours apparaît un œdème des membres inférieurs qui augmente progressivement. La dyspnée est considérable; la malade se plaint d'être très gênée. La pâleur et l'amaigrissement font des progrès. Nouvelle ponction, 6 litres de liquide laiteux.

25 *juillet*. — Ponction : 5 litres de liquide laiteux. Sur la ligne médiane, s'étendant transversalement sur une longueur de 20 centimètres et mesurant 8 centimètres dans son diamètre vertical, on sent une masse granuleuse, indépendante du foie, que l'on suppose être formée par le grand épiploon rétracté et infiltré.

27 *juillet*. — Affaiblissement progressif. Les membres inférieurs

sont énormes ; l'œdème remonte jusqu'à la moitié inférieure de l'abdomen. La dyspnée est intense, la gêne considérable. Dans la soirée hémorrhagie par l'anus (près d'un litre de sang) et quelque temps après hématémèse (1/4 de verre environ).

Mort dans la nuit du 27 au 28.

Autopsie. — Examen macroscopique (résumé). — Le péritoine est le siège, dans toute son étendue, de noyaux cancéreux disséminés. Le grand épiploon rétracté à la partie supérieure de l'abdomen est transformé en une masse énorme formée par l'agglomération de nodosités de volume variable.

Le point de départ de cette péritonite cancéreuse est l'ovaire gauche qui forme une tumeur grosse comme un poing d'adulte dont le centre est le siège de deux petites cavités kystiques remplies d'un liquide hématique et dont la masse principale est constituée par un tissu d'aspect lardacé qui sur la coupe laisse sourdre un suc assez abondant.

Rien à signaler du côté des autres viscères. La muqueuse de l'estomac toutefois est le siège d'une congestion intense. Là, probablement, s'est faite l'hémorragie terminale.

Examen microscopique. — La tumeur de l'ovaire et les masses formées aux dépens du tablier du grand épiploon rétracté présentent une structure identique.

Un stroma constitué par de larges bandes fibreuses donne naissance à des faisceaux plus étroits d'où partent en dernier lieu des fibrilles extrêmement minces qui limitent des alvéoles cancéreux. Ces alvéoles sont remplis de cellules cancéreuses de forme et de dimensions variables et à différentes phases d'évolution. Dans les bandes fibreuses d'une certaine largeur se voient des interstices ou fentes allongées, véritables fentes lymphatiques remplies également d'éléments néoplasiques.

Ceux-ci sont disposés sans ordre à l'intérieur des alvéoles. C'est à peine si en quelques points ils semblent s'implanter perpendiculairement à la paroi et tendent à prendre la forme de végétations. Le plus ordinairement ils sont tassés au hasard et n'offrent aucune disposition remarquable.

Le plus grand nombre d'entre eux sont représentés par des cellules de 15 à 25 μ, polyédriques par pression réciproque, composées d'un gros noyau à contour souvent irrégulier, prenant peu le carmin ou l'éosine, contenant le plus souvent un nucléole et des granulations vivement teintées, et d'un corps protoplasmique étroit, coloré en rose pâle par le picro-carmin et en rose tendre par l'éosine. A côté de ces éléments ou plus spécialement groupées dans des alvéoles distincts, on trouve des cellules plus volumineuses, dont quelques-unes possèdent deux, trois noyaux et plus. Enfin, on distingue en certains endroits des cellules fusiformes ou des cellules dont l'une des extrémités seule est allongée. Ce sont elles qui ont parfois tendance à s'implanter perpendiculairement

à la paroi et à pousser vers l'intérieur de l'alvéole des sortes de bourgeons végétants.

Au centre d'un petit nombre d'alvéoles, les éléments cancéreux se trouvent transformés en un magna uniformément coloré en jaune sale par le picro-carmin et dans lequel il n'est plus possible de distinguer ni contours cellulaires, ni noyaux. Ce sont des foyers de nécrose probablement produits par défaut dans l'apport des sucs nutritifs.

Une altération bien plus importante, qui se rencontre dans presque tous les alvéoles, aussi bien à leur partie centrale qu'à leur périphérie et au milieu même des cellules vivaces, consiste dans la formation d'espaces remplis de petites masses à peu près de la grosseur des cellules cancéreuses, comme elles polyédriques par pression réciproque, mais incolores, transparentes, limitées par un fin contour sombre et privées de noyau.

La situation de ces productions, leur forme, leurs dimensions font de suite naître l'idée qu'elles représentent les vestiges d'éléments néoplasiques ayant subi une dégénérescence totale, et se trouvant remplacés en dernier terme par des gouttelettes, à contour polyédrique, formées d'une substance particulière que ne colore pas l'acide osmique.

Une étude attentive rend cette interprétation encore plus vraisemblable. On ne rencontre en effet nulle part de cellules vésiculeuses ou laissant sourdre une boule hyaline comme cela serait si on se trouvait en présence d'une transformation partielle ou d'une sécrétion. Au contraire, on peut surprendre certains éléments dont le protoplasma est à peine teinté par le carmin et dont le noyau est pâle et ratatiné, et d'autres encore dont le protoplasma est complètement clair et le noyau transformé en un petit bloc presque incolore, ne contenant plus ni nucléoles, ni granulations. Enfin, les dernières traces du noyau disparaissent et il est rare de pouvoir en retrouver au milieu des espaces clairs, quelquefois assez étendus que comblent les petites masses polyédriques et transparentes décrites plus haut. La dégénérescence envahit donc les cellules cancéreuses simultanément dans toutes leurs parties; le noyau plus résistant met seulement un temps plus long à se transformer.

Résumé. — Une femme atteinte de cancer de l'ovaire propagé au péritoine se présente à l'hôpital avec une ascite considérable. Deux premières paracentèses donnent un liquide citrin qui ne se différencie par aucun caractère marquant des liquides ascitiques ordinaires. Une troisième ponction donne au contraire un liquide d'aspect laiteux tout spécial. Du 9 juin au 25 juillet on retire en cinq fois 33 lit. 700 de ce liquide.

La première idée qui me vint à l'esprit à la vue de ce

liquide fut que j'avais affaire à une ascite chyleuse et je me mis en devoir de constater l'existence de la graisse et de rechercher la filaire du sang humain. Mais le plus simple examen microscopique me permit de m'assurer qu'il n'existait dans le liquide aucun globule huileux en suspension et je n'eus pas de peine à me convaincre que j'étais en présence d'une ascite de nature spéciale.

II. — ÉTUDE DU LIQUIDE D'ASCITE.

Caractères physiques. — Le liquide recueilli par la ponction, et laissé au repos dans un vase ou un verre à pied, est blanc, légèrement opalin, en tout semblable à du lait. Au bout de vingt-quatre heures, on voit se former à la surface un très mince caillot fibrineux englobant des éléments cancéreux et au fond se réunissent des éléments de même nature sous forme d'un dépôt très peu abondant ; le liquide garde son aspect primitif, il ne se clarifie pas, ne se sépare pas en plusieurs couches, ne présente pas à sa surface de couche crémeuse.

Son odeur est nulle ;

Sa fluidité parfaite ;

La filtration ne lui fait perdre aucun de ses caractères ;

Sa réaction est alcaline.

Il a peu de tendance à se putréfier et garde pendant des semaines son aspect primitif. Recueilli dans des ballons stérilisés il a pu être conservé plusieurs mois sans subir aucune transformation appréciable à la vue.

Caractères microscopiques. — Le microscope ne permet de reconnaître dans le liquide d'ascite aucun globule huileux en suspension. Au contraire, le dépôt réuni au fond du verre à pied ou le caillot fibrineux qui prend naissance à la surface du liquide renferment une grande quantité de cellules de configuration et d'aspect divers.

Ces cellules sont isolées, ou, le plus souvent, rangées par groupes ou amas, sous forme de véritables grappes.

Les premières se présentent avec les apparences soit d'éléments uniformément clairs ou teintés en jaune sale par le picro-carmin sans noyaux ni nucléoles, soit d'éléments à queue

de 18 μ sur 49 μ,5 à protoplasma jaune sale, à noyau volumineux teinté en rouge foncé et granuleux, soit enfin de grosses masses de 50 μ sur 42 μ, presque complètement remplies par des amas rouge foncé, granuleux, composés de 12 à 14 noyaux, si l'on en juge par le nombre des nucléoles visibles. Ces grosses cellules à noyaux multiples sont des plus intéressantes à étudier. Dans certaines d'entre elles les noyaux ont perdu leurs contours visibles et se sont fondus en une masse rouge foncé, granuleuse, sans nucléole; dans d'autres au contraire, on peut voir des noyaux allongés, étranglés à leur partie centrale et en voie de division directe. Il semble évident que ces cellules vivent dans le liquide d'ascite où elles nagent, qu'elles y prolifèrent et s'y multiplient pour subir en dernier lieu la dégénérescence et la fonte.

Les éléments réunis en grappes sont pour la plupart polyédriques, de 13 μ,5 à 22 μ,5 de diamètre, composés d'un noyau volumineux, teinté en rouge foncé par le picro-carmin, avec ou sans nucléole et d'une bande mince de protoplasma coloré en jaune sale.

Dans aucun élément l'acide osmique ne permet de découvrir la moindre trace de graisse.

Caractères chimiques. — Nous devons les renseignements suivants à l'obligeance de M. Winter, préparateur du laboratoire de thérapeutique de la Faculté.

Agité avec de l'éther, le liquide d'ascite ne lui cède pas de graisse ;

Soumis à l'action de la chaleur et porté à l'ébullition, il ne se coagule pas ;

Additionné d'acide acétique il ne se coagule pas à froid, mais se coagule à chaud en donnant un magma caséeux ;

Il se précipite par l'alcool ;

Le précipité par l'alcool est soluble dans l'eau légèrement alcalinisée ;

Ce précipité soumis à une ébullition prolongée dans l'eau en présence d'un acide fort, tel que l'acide chlorhydrique, se dédouble en une matière albuminoïde qui offre l'aspect d'un précipité floconneux et une substance dissoute qui jouit de la propriété de réduire la liqueur cupro-potassique.

Ces différents caractères, principalement celui de se dédoubler par l'ébullition en présence d'un acide fort pour donner une substance réductrice, rangent la matière albuminoïde contenue dans le liquide d'ascite parmi les glyco-protéides d'Hammarsten.

Les quelques recherches bibliographiques que j'ai faites ne m'ont pas permis de découvrir d'autre cas d'ascite laiteuse non graisseuse. Mais j'ai trouvé dans un travail d'Hammarsten[1] des détails intéressants sur les substances mucoïdes (*Mukoidsubstanzen*) qui se rencontrent dans certains liquides d'ascites.

Les recherches de cet auteur portent sur 6 cas, dont 4 de cirrhoses hépatiques alcooliques ou syphilitiques, un de cancer de l'estomac et du péritoine, et un de péritonite tuberculeuse.

Dans tous ces cas le liquide d'ascite était jaune pâle, opalescent, semblable à une solution de glycogène. L'ascite provenant du malade atteint de cancer de l'estomac, faiblement jaune verdâtre et presque complètement claire au moment de la ponction, prit seule l'aspect laiteux après plusieurs mois de conservation (on y avait ajouté du chloroforme pour le conserver et Hammarsten suppose que ce chloroforme avait empêché la putréfaction mais avait laissé se produire d'autres transformations causes du changement d'aspect du liquide).

Les six liquides ainsi recueillis contenaient une matière protéique fournissant par l'ébullition en présence d'un acide une substance réductrice. Hammarsten tente l'isolement de cette matière protéique et obtient deux corps différents qu'il désigne par les termes de mucinalbumose et de mucoïde. Il n'y a pas lieu d'insister ici sur les procédés d'analyse mis en pratique par le savant allemand, ni sur les propriétés chimiques des deux substances isolées. Il est, par contre, intéressant de noter que la mucinalbumose a toujours été trouvée en quantités manifestement prédominantes sur la mucoïde. De plus, on doit se demander si les deux substances

1. *Ueber das Vorkommen von Mukoïdsubstanzen in Ascites-flüssigkeiten*, OLOF HAMMARSTEN. *Zeitschrift für physiologische Chemie*, 1891, t. XV, p. 202.

existent à l'origine préformées dans le liquide d'ascite, ou si elles sont des produits de séparation de quelque substance protéique plus compliquée. Hammarsten est disposé à croire à la dernière hypothèse; il n'a jamais pu reconnaître la moindre trace de mucoïde dans le liquide originel.

III. — PARALLÈLE ENTRE LES LIQUIDES D'ASCITE LAITEUSE NON CHYLEUSE ET D'ASCITE CHYLIFORME.

Aspect des liquides. — Au moment de l'extraction, ces liquides n'offrent aucun caractère extérieur qui permette de les distinguer l'un de l'autre. Tous deux sont blancs ou blanc jaunâtre, opaques, opalescents, très semblables au lait, parfaitement fluides et homogènes. Laissés au repos dans un vase ou un verre à pied ils sont également remarquables par leur peu de tendance à se putréfier, mais tandis qu'au bout de quelques jours l'ascite chyliforme se sépare en deux couches, l'une inférieure claire, l'autre supérieure blanche, comme crémeuse, l'ascite non chyleuse garde son homogénéité et conserve son aspect laiteux parfait.

Caractères microscopiques. — Microscopiquement la différenciation est facile et rapide à faire. Lors d'ascite chyliforme on constate la présence d'une grande quantité de granulations très fines, arrondies, réfringentes, animées de mouvements browniens dans un sérum clair ou même de véritables gouttelettes huileuses que l'acide acétique laisse intacts et que l'acide osmique colore en brun. Lors d'ascite non chyleuse au contraire il est impossible de rien découvrir de semblable.

Les deux variétés d'ascite pouvant reconnaître pour cause le cancer péritonéal, il est probable que la présence des cellules néoplasiques n'appartient en propre à aucune d'entre elles. Il sera utile toutefois d'étudier avec soin ces éléments, de déterminer s'ils sont en voie de dégénérescence, et d'établir, si possible, quelle est la nature de cette dernière, graisseuse ou autre.

Enfin la filaire du sang humain sera recherchée avec soin, elle est la cause d'une catégorie d'ascites chyleuses.

Caractères chimiques. — Tandis que l'ascite chyliforme est redevable de ses caractères extérieurs à de la graisse émulsionnée, l'ascite non chyleuse doit son aspect laiteux à la dissolution d'une substance albuminoïde très voisine de la caséine et qui, traitée par l'ébullition prolongée en présence d'un acide fort, donne en se dédoublant un corps capable de réduire la liqueur cupro-potassique.

Cette matière protéique ne caractérise la variété non chyleuse qu'autant qu'elle existe seule ou d'une façon prédominante et à l'exclusion de la graisse. Il semble en effet qu'elle puisse se rencontrer en petite quantité dans la variété chyleuse; M. Lancereaux rapporte une observation où se trouve mentionnée une « substance analogue à la caséine » ($2^{gr},89$ pour $17^{gr},26$ d'alb. et $19^{gr},93$ de mat. grasse par litre) et dans le cas de M. Straus l'analyse révèle la présence de « caséine » (9 grammes à $13^{gr},3$ pour 8 grammes à $11^{gr},3$ d'albumine et $3^{gr},86$ à $9^{gr},48$ de graisse par litre).

IV. — PATHOGÉNIE

J'ai insisté, en faisant l'étude microscopique des lésions cancéreuses, sur une dégénérescence spéciale dont étaient frappés les éléments néoplasiques; j'ai décrit dans presque tous les alvéoles des espaces remplis de petites masses grosses comme les cellules cancéreuses, polyédriques comme elles par pression réciproque, mais incolores, transparentes, limitées par un fin contour sombre et privées de noyau. La situation de ces productions, leur forme, leurs dimensions semblent ne laisser aucun doute sur leur nature; ce sont les vestiges d'éléments néoplasiques ayant subi une dégénérescence totale et se trouvant remplacés en dernier terme par des gouttelettes formées d'une substance particulière sur laquelle n'a pas prise l'acide osmique. Là est probablement tout le secret de la formation de la substance protéique contenue dans le liquide d'ascite. Non seulement les alvéoles en s'ouvrant dans le péritoine y déversent des cellules dégénérées, mais ils y déversent également des éléments vivaces qui, nous l'avons vu, peuvent vivre pour leur propre compte,

proliférer et probablement subir aussi, à un moment donné, la dégénérescence et la fonte.

Mais comment expliquer la transformation brusque du liquide, qui, jaune citrin, aux deux premières ponctions, a pris l'apparence laiteuse à la troisième? Deux hypothèses sont soutenables. Ou l'ascite causée au début par l'irritation du péritoine a changé ultérieurement de nature lorsque les formations cancéreuses sont arrivées à maturité; ou, sa nature restant la même, son aspect a varié avec le degré de concentration de la solution des matières protéiques.

Telles sont les considérations pathogéniques que suscite l'étude du cas rapporté plus haut. Mais ces considérations peuvent-elles être généralisées; sont-elles applicables, par exemple, aux faits d'Hammarsten concernant des malades atteints de cirrhose alcoolique ou syphilitique et de péritonite tuberculeuse? Une pareille adaptation ne saurait se faire qu'en admettant que les produits inflammatoires (fibrine, leucocytes), et peut-être aussi les produits syphilitiques ou tuberculeux sont susceptibles de fournir les éléments de la dégénérescence spéciale. Cela reviendrait, en définitive, à admettre la même pathogénie pour les deux variétés d'ascites laiteuses : on sait, en effet, qu'à côté de certains cas d'ascite chyleuse vraie, dus pour la plupart à l'action de la filaire du sang humain, se range toute une catégorie d'ascites chyliformes que la majorité des auteurs considèrent comme la conséquence de la fonte graisseuse des cellules épithéliales, purulentes ou cancéreuses (Gueneau de Mussy, Quincke), de la transformation graisseuse des éléments du pus (Veil), de la régression granulo-graisseuse des produits inflammatoires épanchés, fibrine et leucocytes (Letulle).

Il resterait toutefois un autre problème, et non des plus faciles, à résoudre. Pourquoi les éléments néoplasiques, les cellules du pus, les productions inflammatoires épanchées subiraient-ils dans certains cas la dégénérescence granulo-graisseuse, et, dans d'autres, cette dégénérescence spéciale qui mène à la production d'une substance albuminoïde de la classe des glyco-protéides?

TABLE PAR NOMS D'AUTEURS DES MATIÈRES

CONTENUES DANS LE TOME V

MÉMOIRES ORIGINAUX

HISTOIRE ET CRITIQUE

ANALYSES ET BIBLIOGRAPHIE

TABLE ANALYTIQUE DES MATIÈRES

CONTENUES DANS LE TOME V

A

B

C

D

E

F

G

H

I

L

M

N

P

R

S

T

V

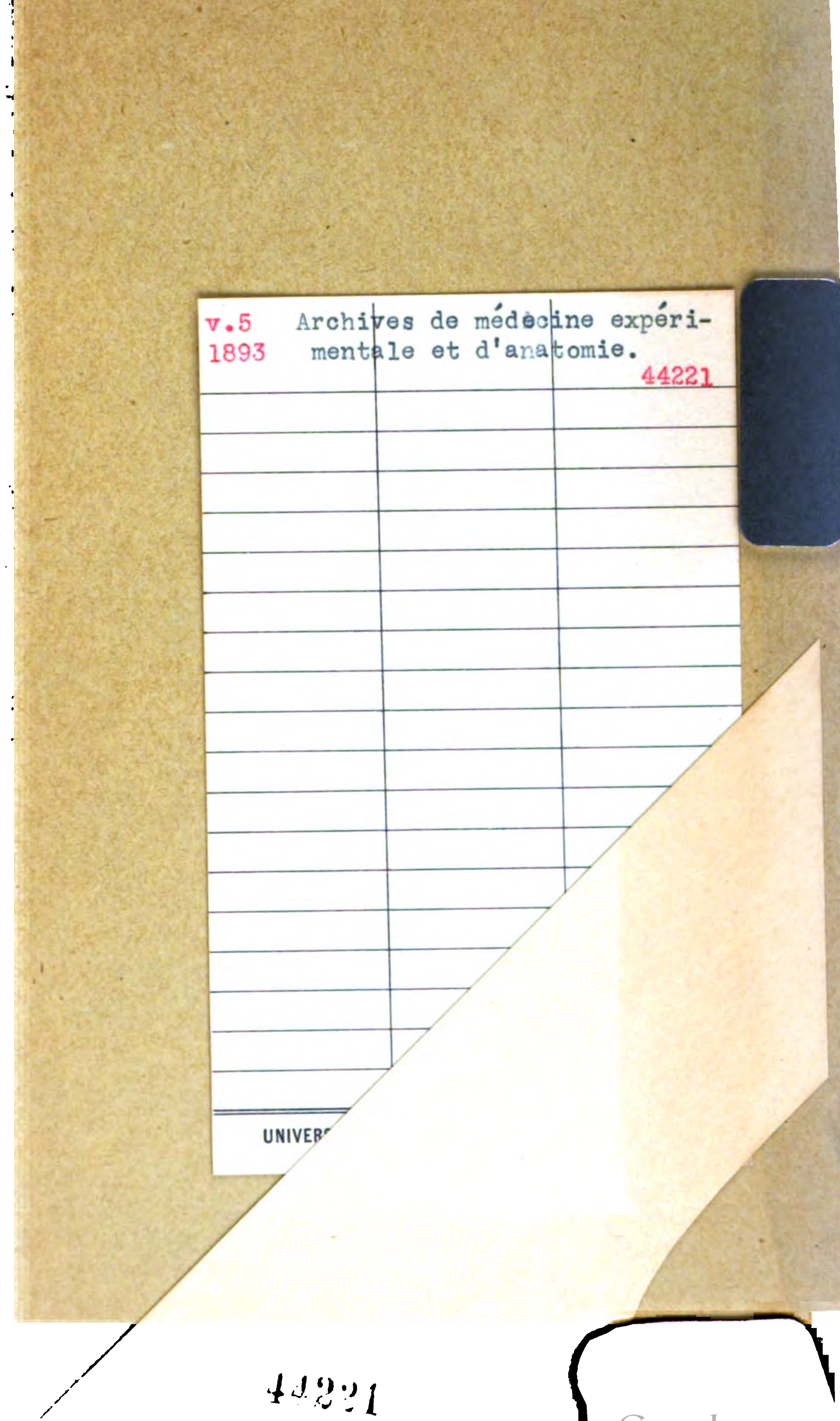
TABLE DES PLANCHES HORS TEXTE

CONTENUES DANS LE TOME V

Le Gérant : G. MASSON.

Paris — Typ. Chamerot et Renouard, 19, rue des Saints-Pères. — 30149




v.5
1893
Archives de médecine expérimentale et d'anatomie.
44221
UNIVER

